

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra chemie



**Fakulta agrobiologie,
potravinových a přírodních zdrojů**

**Vliv stravy na iniciaci a progresi revmatoidní artritidy u
člověka**

Bakalářská práce

**Kateřina Bobrová
Výživa a potraviny**

Ing. Štěpánka Nedvědová

© 2022 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Vliv stravy na iniciaci a progresi revmatoidní artritidy u člověka" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne _____

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala Ing. Štěpánce Nedvědové za skvělé vedení práce a shovívavost při jejím opravování. Dále mnohokrát děkuji za konzultace MUDr. Lilianě Šedové a za oponenturu MUDr. Lence Hasíkové Ph.D. Všem třem opravdu děkuji za vstřícnost, rady a obrovskou dávku trpělivosti.

Vliv stravy na iniciaci a progresi revmatoidní artritidy u člověka

Souhrn

Revmatoidní artritida je autoimunitní onemocnění, které může mít lokální (zejména kloubní) nebo systémové projevy. Jde o chronický zánět kloubů. Toto onemocnění je léčeno různými léky, ale pokud by strava měla významný vliv na rozvoj či útlum zánětu, mohlo by to znamenat další možnost ovlivnění stavu pacientů s touto nemocí. Cílem této práce je shromáždit informace z odborné literatury, které by mohly pomoci objasnit právě vliv stravy na toto autoimunitní onemocnění a odpovědět na otázku, zda by strava v tomto případě mohla mít i terapeutický potenciál.

Pro vyhodnocení byla posuzována chemická struktura a vlastnosti různých komponent stravy a její vliv na revmatoidní artritidu či jiná zánětlivá onemocnění. Primárně jsem se zabývala vlivem jednotlivých komponent na koncentraci mediátorů zánětu a zda mají jednotlivé složky potravy zánětlivý či protizánětlivý účinek.

Bylo zjištěno, že různé složky potravy rozhodně mají vliv na průběh zánětlivého onemocnění, a to jak pozitivní, tak i negativní. Velmi významný vliv mají zejména polynenasycené mastné kyseliny, kdy n-3 polynenasycené mastné kyseliny a n-6 polynenasycené mastné kyseliny působí antagonisticky. n-3 polynenasycené mastné kyseliny se ukázaly být významnými regulátory zánětu a uvažuje se o jejich potencionálním terapeutickém využití. Naopak n-6 polynenasycené mastné kyseliny na zánět působí nepříznivě.

Závěrem práce je souhrn doporučení pro pacienty s touto chorobou, která by měla vést ke zlepšení jejich fyzického i psychického stavu.

Klíčová slova: revmatoidní artritida, imunosupresiva, autoimunitní onemocnění, zánět, genetické predispozice, vliv diety na zánětlivé onemocnění

The effect of diet on the initiation and progression

Summary

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease with local (articular) or systemic symptoms; it is a chronic inflammation of the joints. This disease is well treatable by many types of medications. However, if diet has a significant effect on the progression or inhibition of inflammation, this could be another way to influence the condition of patients with this disease.

The goal of my work is to gather information that could help clarify the effect of diet on autoimmune diseases and answer the question of whether diet could have therapeutic potential in this case as well. The chemical structure and properties of various dietary components and their influence on rheumatoid arthritis or other inflammatory diseases were studied. I focused primarily on the influence of individual components on the concentration of inflammatory mediators and whether individual dietary components have an inflammatory or anti-inflammatory effect.

It has been found that various components of the diet do indeed influence the process of inflammatory disease. They can influence it positively or negatively. In particular, polyunsaturated fatty acids have a very significant effect, with n-3 polyunsaturated fatty acids and n-6 polyunsaturated fatty acids having an antagonistic effect. n-3 polyunsaturated fatty acids have been shown to be significant regulators of inflammation, and their potential therapeutic use is being considered. In contrast, n-6 polyunsaturated fatty acids have an unfavorable effect on inflammation.

The conclusion of this work is a summary of recommendations for patients with this disease that should lead to an improvement in their physical and mental condition.

Keywords: rheumatoid arthritis, immunosuppressants, autoimmune diseases, inflammation, genetic predispositions, the effect of diet on inflammatory diseases

Obsah

OBSAH	I
1. ÚVOD	II
2. VÝŽIVA ČLOVĚKA.....	III
2.1. VZTAH MEZI VÝŽIVOU A ZDRAVÍM.....	IV
2.2. ŽIVINY.....	IV
2.3. ZDROJE ENERGIE	IV
2.3.1 <i>Sacharidy</i>	V
2.3.2 <i>Lipidy</i>	VIII
2.3.3 <i>Proteiny</i>	XII
2.3.4 <i>Vitamíny</i>	XV
3. REVMATOIDNÍ ARTRITIDA	XVI
3.1 ETIOLOGIE.....	XVI
3.2 LABORATORNÍ NÁLEZ U REVMATOIDNÍ ARTRITIDY	XVII
3.2.1 <i>Protilátky</i>	XVIII
3.2.2 <i>Markery zánětlivého procesu u revmatoidní artritidy</i>	XX
4. ZÁNĚT V ORGANISMU	XXI
4.1 AKUTNÍ ZÁNĚT	XXII
4.2 CHRONICKÝ ZÁNĚT	XXII
4.3 MEDIÁTORY ZÁNĚTU	XXII
4.3.1 <i>Alarminy</i>	XXIII
4.3.2 <i>Cytokiny</i>	XXIV
5. GENETICKÉ PREDISPOZICE K REVMATOIDNÍ ARTRITIDĚ	XXIV
5.1. ACPA NEGATIVNÍ A POZITIVNÍ REVMATOIDNÍ ARTRITIDA	XXIV
5.2. HLA SYSTÉM.....	XXVI
5.3. DĚDIČNOST REVMATOIDNÍ ARTRITIDY	XXVI
5.4. INICIAČE REVMATOIDNÍ ARTRITIDY	XXVI
6. VLIV DIETY NA ZÁNĚT.....	XXVII
6.1. VLIV MASTNÝCH KYSELIN NA MEDIÁTORY ZÁNĚTU	XXVIII
6.2. VLIV STRAVY NA REVMATOIDNÍ ARTRITIDU.....	XXVIII
6.3. VLIV N-3 A N-6 MASTNÝCH KYSELIN NA KLINICKÉ PROJEVY REVMATOIDNÍ ARTRITIDY	XXIX
6.4. VLIV SACHARIDŮ NA PROJEVY REVMATOIDNÍ ARTRITIDY	XXX
6.5. ROLE GALEKTINŮ PŘI ZÁNĚTU	XXX
6.6. BEZLEPKOVÁ DIETA A REVMATOIDNÍ ARTRITIDA	XXXI
6.7. VEGETARIÁNSKÁ DIETA A REVMATOIDNÍ ARTRITIDA	XXXI
7. LÉČBA IMUNOSUPRESIVY	XXXII
8. BIOLOGICKÁ LÉČBA REVMATOIDNÍ ARTRITIDY.....	XXXII
9. ZÁVĚR.....	XXXIV
10. LITERATURA	
11. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ	
12. SEZNAM OBRÁZKŮ	

1. Úvod

Revmatoidní artritida je bolestivé a život znepríjemňující onemocnění postihující 0,5-1 % populace. Toto autoimunitní onemocnění se nejčastěji objevuje u populace ve věku mezi 25-50 lety, ale výjimkou nejsou ani pacienti mladší osmnácti let, pak hovoříme o tzv. juvenilní idiopatické artritidě. Revmatoidní artritida způsobuje chronický zánět kloubů a nezřídka vede k částečné či trvalé invaliditě. Lidé postižení touto nemocí mají ztížené podmínky pro život, při velmi progresivní formě onemocnění se pacienti mohou stát zcela závislími na pomoci druhé osoby: pomoci s oblékáním, stravováním, s hygienou apod.

Neustále dochází k vývoji lepších a účinnějších léků. Nejpřevratnější změnou ve způsobu léčby posledních let je nástup tzv. biologické léčby. Kombinací klasických postupů a biologické léčby bylo dosaženo významných úspěchů v léčbě revmatoidní artritidy i dalších autoimunitních onemocnění. I tak však bohužel zbývá určité procento pacientů, kteří mají na navrhovanou léčbu intoleranci, nebo různé způsoby terapie nemají dostatečnou účinnost. Léčbu těchto pacientů by mohla případně kladně ovlivnit úprava stravovacích návyků. V této práci se pokusím odpovědět na otázku, zda by úprava stravovacích návyků mohla pacientům s revmatoidní artritidou pomoci při léčbě jejich onemocnění. Zaměřím se mimo jiné na zánětlivé a protizánětlivé účinky některých složek potravy a v závěru se pokusím navrhnout, čím by se dieta pacienta s touto nemocí měla lišit od způsobu stravování zdravého jedince.

2. Výživa člověka

Již v 18. století si vědci všimli důležitého vlivu některých látek, z nichž mnohé ještě nebyly pojmenovány (dnes jim říkáme živiny), jak zásadně ovlivňují funkci těla, pomáhají chránit proti nemocem, mají vliv na proces uzdravování či reakci těla na změny prostředí. Začali podrobněji zkoumat potravu z hlediska medicinského i chemického. Zkoumala se chemická struktura a charakterizovaly se živiny, jejich fyziologické funkce, biochemické reakce a také živinové potřeby člověka k prevenci proti nemocem způsobených nedostatkem živin. Později byl zkoumán i vliv živin na prevenci chronických chorob. (Langham 2020)

V literatuře týkající se výživy člověka se často setkáváme s procesy, při kterých buněčné orgány, buňky, tkáně, orgány, orgánové soustavy a tělo jako celek přijímá a využívá nezbytné látky z potravy k dosažení strukturální a funkční integrity. V genetice byl akceptován úsudek, že fenotypová exprese genotypu organismu je diktována živinami, které ovlivňují proces transkripce, translace nebo posttranslačních reakcí (Novák et al. 2014). Živiny tak mohou přímo ovlivnit genetickou expresi tím, že určují typ RNA formované transkripcí a také syntézu proteinů (translaci). Například glukóza a sacharidy zvyšují počet opakovaných transkripcí pro syntézu glukokinázy nebo železo navyšuje počet opakovaných translací pro syntézu ferritinu.

Živiny také hrají důležitou roli jako substráty a kofaktory ve všech metabolických reakcích v buňkách nutných pro růst a formování struktury a funkce organismu. Buňky přijímají živiny z jejich nejbližšího okolí extracelulárního prostoru, z vnitřního prostředí organismu. Živiny a také kyslík jsou přiváděny do vnitřního prostředí organismu cirkulací krve, touto cirkulací jsou také odváděny konečné produkty metabolismu a látky, které by ve větším množství mohly v organismu způsobit škody. Tyto látky jsou odváděny kůží, ledvinami a pomocí střev. Koordinované funkce různých orgánů a orgánových systémů těla zajišťují příjem a odvod živin a kyslíku. Trávicí soustava je zodpovědná za příjem potravy a její rozklad na jednotlivé živiny, také za jejich absorpci. Pro oxidaci organických molekul je ovšem třeba kyslík, ten získá tělo pomocí dýchání. Respirační systém zajišťuje příjem kyslíku ze vzduchu a odvod oxidu uhličitého. Tyto funkce jsou koordinovány a regulovány endokrinním a centrálním nervovým systémem, ty odpovídají na chemické a fyzikální kompozice v krvi, vnitřním prostředí organismu a buněčné potřeby. Správná funkce či

disfunkce jednotlivých orgánů se projeví v živinových potřebách celého těla (Lanham 2020).

2.1. Vztah mezi výživou a zdravím

Studie popsaná v knize Introduction to human nutrition ukazuje, že lidé mohou být rozděleni do kategorií s **optimálním nutričním statusem**, **podvyživení** anebo s **nadváhou**. Je důležité si uvědomit, že životní styl a faktory prostředí spolu s výživou, ovlivňují zdraví a životní pohodu. Výživa je při tom hlavním, modifikovatelným a mocným faktorem ovlivňujícím zdraví, prevenci a léčení chorob a dále také ke zlepšování kvality života. V dávných dobách bylo hned na první pohled poznat status člověka. Zda patří k bohaté privilegované vrstvě s dostatkem kvalitní a rozmanité potravy, či jde o nevolníka, který je odkázán na chudou a nevyživnou stravu (Lanham 2020).

2.2. Živiny

Lidé jedí potraviny. To, co určuje zdravotní stav člověka je ale kombinace a množství živin obsažených v konzumovaných potravinách. Dnes již víme, že více než 50 živin a velké množství dalších důležitých chemických látek v potravinách ovlivňuje funkci a zdraví lidského těla. Živiny, až na vodu, se nevyskytují jako samostatné neměnné subjekty, ale v každé fázi stravování potravy je najdeme v jiné formě. Ve střevech při trávení, fermentaci a absorpci, v krevním řečišti při transportu či v samotných buňkách při metabolických reakcích, kdy spolu tyto živiny reagují (Kasper 2015).

2.3. Zdroje energie

Mezi zdroje energie řadíme sacharidy, lipidy, proteiny a alkohol (viz Tabulka 1). Jednotkou energie je joule. Informace o energii spotřebované či přijaté uvádíme v kilokaloriích (kcal). Jedna kilokalorie odpovídá 4,184 kJ (kilojoulům).

Tabulka 1 Energetické hodnoty živin (Kasper, 2015)

	kJ	kcal
Sacharidy	17	4
Tuky	38	9
Proteiny	17	4
Alkohol	30	7

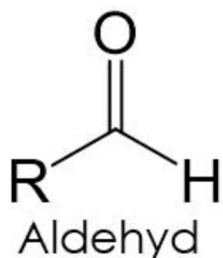
Energetickou potřebu člověka dokážeme určit součtem bazálního metabolismu (50-70 % energetické spotřeby), energetického výdeje při pracovním výkonu, dále podílu energie, který připadl na termogenezi (8-10 %), energii vynaloženou na adaptaci na různé životní podmínky (např. stres), výdeje na růst, popř. těhotenství a kojení (Kasper 2015).

Energetické nároky jsou u různých osob s různou hmotností, pohlavím a věkem, při stejné činnosti rozdílné. Bazální metabolismus je definován jako výdej energie člověka, který je v klidu na lůžku 12 hodin po posledním jídle za teploty 20°C. Jde tedy o energii, kterou tělo potřebuje na obstarání základních tělesných funkcí, jako je srdeční činnost, dýchání, činnost ledvin atd. (Petřek 2019).

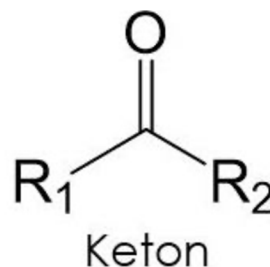
V dalších odstavcích se práce zabývá již zmíněnými základními živinami, jejich chemickou strukturou, funkcí, vznikem, rozpadem a dalšími biochemickými reakcemi v lidském těle.

2.3.1 Sacharidy

Sacharidy jsou jedny z elementárních strukturních molekul, energetických zásob organismu a jednou ze základních živin heterotrofních organismů. Molekula vždy obsahuje karbonylovou skupinu – aldehyd (Obrázek 1) nebo keton (Obrázek 2). Mezi deriváty sacharidů patří např. aminocukry, deoxycukry, aldarové kyseliny atd. Významné sloučeniny, ve kterých sacharidy můžeme nalézt jsou DNA, RNA i ATP. Základními a dále nedělitelnými sacharidy jsou monosacharidy, jedno-molekulové sacharidy. Monosacharidy se glykosidovými vazbami spojují do oligosacharidů (mají dvě až deset monosacharidových jednotek), dále do polysacharidů (Kodíček et al. 2018). Jako cukry se označují monosacharidy a oligosacharidy sladké chuti – polysacharidy do této skupiny nepatří (Roubík 2018).



Obrázek 1: Aldehydová skupina (StudyHelp)



Obrázek 2: Ketonová skupina (StudyHelp)

2.3.1.1 Chemická struktura a vlastnosti sacharidů

Všechny monosacharidy dělíme na aldosity a ketosy. Dále se monosacharidy také dělí podle počtu uhlíků v jedné molekule na triózy, které obsahují tři atomy uhlíku, tetrózy se čtyřmi, pentózy s pěti, hexózy se šesti a heptózy se sedmi atomy uhlíku.

Aldosity obsahují aldehydovou skupinu (viz obrázek 1), kdy centrální atom uhlíku je obklopen z jedné strany kyslíkem, se kterým je spojený dvojnou vazbou, dále vodíkem a na další straně většinou pokračuje uhlíkatý řetězec. Aldehydická funkční skupina se nachází pod označením – CHO. Mezi nejvýznamnější aldohexosy patří např. D-glukóza a D-galaktosa. Mezi významnými aldopentosami najdeme např. D-ribosu nebo D-deoxyribosu, které jsou obsaženy v nukleosidech (McMurry 2012).

Mezi ketosy řadíme monosacharidy s ketoskupinou, které označujeme chemickou značkou C=O. Ketoskupinu obklopuje ze dvou stran další atom uhlíku a z jedné kyslík s dvojnou vazbou (viz obrázek 2). Mezi nejdůležitější ketosy patří ketosy s karbonylovou skupinou v poloze 2. Jde například o D-fruktosu nebo D-ribosu (Kodíček et al. 2018).

Ketosy a aldosity, jedná-li se o pentosy, hexosy nebo heptosy, obvykle vytváří cyklický poloacetal. Jde o spojení aldehydové či ketonové skupiny s hydroxylovou a jedná se o vratnou reakci. Důležitou a známou vlastností všech sacharidů je jejich chiralita, chirální molekuly nemají rovinu symetrie, nejsou tedy identické se svým zrcadlovým obrazem (viz obrázek 3) (McMurry 2012).



Obrázek 3: Chiralita molekul (Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy)

2.3.1.2 Glykogen

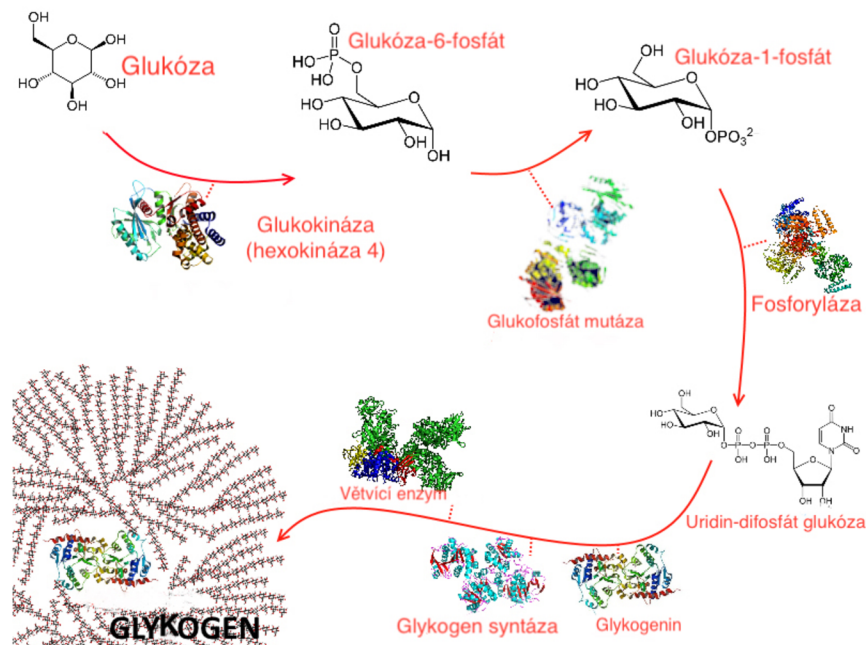
Glykogen je zásobní polysacharid živočichů. Jedna jeho molekula může obsahovat až 120 000 glukózových jednotek. Zásobním se nazývá proto, že při nedostatku energie v buňce se z glykogenu uvolňují jednotky glukózy. Glykogeneze neboli syntéza glykogenu

je, stejně jako glykogenolýza (jeho odbourávání a uvolňování glukózy), řízena insulinem, glukagonem a adrenalinem (Kodíček et al. 2018).

2.3.1.3 Glykogeneze

Zajímavý je způsob hospodaření těla s glukózou. Když má glukózy přebytek, je uložena do jater a svalů ve formě glykogenu. Většina glykogenu, který tělo syntetizuje během dne, je odbourávána během následující noci, jedná se o způsob, jakým si tělo udržuje stálou koncentraci glukózy v krvi (glykemii) (Orel 2019).

Při glykogenezi se nejprve aktivuje glukóza na glukózu-6-fosfát. Poté izomeruje na α – glukózu-1-fosfát. Proběhne další aktivace s UTP za katalýzy pomocí enzymu glukóza-1-fosfát-urydyltransferázy a vzniká UDP-glukóza, která již může být napojena na neredukující konec glukózového řetězce. Při katalýze se tento zbytek přenese pomocí enzymu glykogensyntázy na uhlík C4 glukózy na neredukujícím konci α -(1-4) -D-glukagonového řetězce.¹ Větvicí enzym zajistí větvení glykogenu, kdy se přenesený oligosacharidový zbytek z neredukujícího nevětveného konce řetězce napojí na 6. uhlík glukózového zbytku (Kodíček et al. 2018). Glykogeneze je znázorněna na obrázku 4.

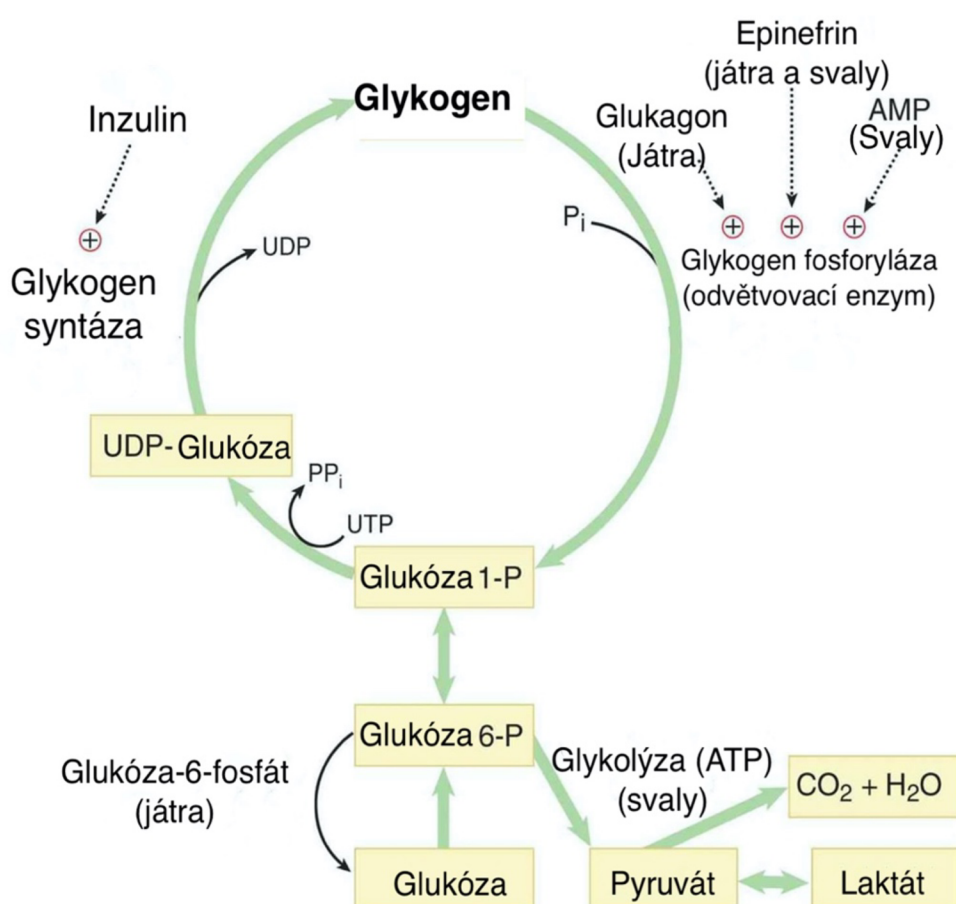


Obrázek 4: Glykogeneze (Cidace Mark, 2015)

¹ Glykosidová vazba je způsob, jakým se propojuje monosacharid s poloacetalovým uhlíkem a dalšími skupinami. α -1-4 vazba je tak mezi 1. uhlíkovým atomem jednoho monosacharidu a 4. uhlíkovým atomem druhého monosacharidu.

2.3.1.4 Glykogenolýza

Glykogenolýza, kterou zobrazuje obrázek 5, nastává při potřebě doplnit hladinu glukózy v krvi. Nejprve dochází k přenosu glukózového zbytku z neredukujícího zakončení řetězce na anion kyseliny fosforečné, to se děje při katalýze glykogenfosforylázou. Vzniká glukóza-1-fosfát, která izomeruje na glukózu-6-fosfát, ta může již vstoupit do glykolýzy bez aktivace pomocí ATP. V případě, kdy glukóza pochází z glykogenu a tudíž její štěpení probíhá anaerobně, je energetický zisk 3 ATP jednotky. Následuje fosforylytické štěpení, ke kterému dochází na neredukujících koncích α -(1-4)-D-glukagonového řetězce. Odstraňování postranních řetězců zajišťují enzymy. Finální glukóza vzniká rozštěpením různými hydrolytickými enzymy zbývajících glukózových jednotek (Kodíček et al. 2018).



Obrázek 5: Glykogenolýza (HealthJade, 2019)

2.3.2 Lipidy

Lipidy se dělí na jednoduché, složené a izoprenoidy (odvozené lipidy). Jednoduché lipidy se dále dělí na acylglyceroly a vosky. Mezi složené lipidy patří fosfolipidy, glykolipidy a lipoproteiny. Izoprenoidy se dělí na terpeny a steroidy. Obecně jde o látky

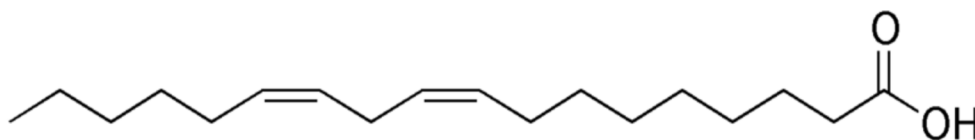
velmi různorodé, občas rozpustné ve vodě a téměř vždy rozpustné v organických rozpouštědlech (Roubík 2018).

Lipidy patří mezi jednu z hlavních zásobáren chemické energie, a to ve formě jak podkožního tuku, tak i semen, plodů či rostlinných olejů. Energetická hodnota lipidů je 38kJ/g (Kasper 2015). Samozřejmě mají také jiné funkce, mezi ty nejdůležitější patří: funkce strukturní (nacházíme je v biologických membránách), ochranná (dokáží tepelně a také mechanicky izolovat) a regulační (steroidní hormony jsou lipidové povahy, eikosanoidy, vitamíny rozpustné v tucích – A, D, E, K).

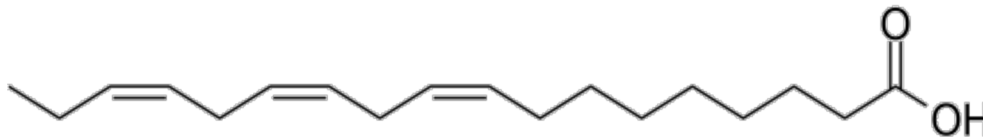
Zajímavým lipoproteinem je myelin, který najdeme na neuronu, obalující axon a poskytující tak izolaci a lepší vedení vzruchu (Kodíček et al. 2018). Mastné kyseliny jsou alifatické monokarboxylové kyseliny, kterých dnes známe více než 1000. Dělíme je na nasycené a nenasycené, přičemž živočichové a rostliny většinou syntetizují ty se sudým počtem uhlíků a nerozvětvené.

2.3.2.1 Esenciální mastné kyseliny

Esenciální mastné kyseliny (MK), jsou takové, které si tělo nedokáže samo vytvořit, zároveň se jedná o velmi důležitý energetický zdroj, který je proto třeba přijímat v potravě. Jedná se o kyselinu linolovou (viz obrázek 6) a α -linolenovou (viz obrázek 7). Kyselina linolová je ω -6 mastná kyselina, má dlouhý řetězec a první dvojnou vazbu na 6. uhlíkovém atomu. Kyselina α -linolenová patří mezi ω -3 MK. Má první dvojnou vazbu na 3. uhlíkovém atomu. Obecně se považuje za správný poměr ω -6 MK ku ω -3 MK 10:1. Jde o poměr důležitý pro správnou syntézu eikosanoidů. Mezi nejvýznamnější mastné kyseliny řadíme ty, které mají první dvojnou vazbu na 3. (ω -3 MK) nebo na 6. (ω -6 MK) uhlíku. Kyselina linolová má 18 atomů uhlíku a dvě dvojně vazby na 6. a 9. uhlíku, k. α -linolenová má také 18 atomů uhlíku a tři dvojně vazby na uhlících s pozicí čísla 3, 6 a 9 (Ledvina et al. 2004).



Obrázek 6: Kyselina linolová (Fit-pro)



Obrázek 7: Kyselina α – linolenová (MedChemExpress, 2013)

2.3.2.2 Chemická struktura lipidů

Jednoduché lipidy jsou složeny výhradně z mastných kyselin a dělí se do několika skupin. Jedná se o alifatické monokarboxylové kyseliny mající většinou přes deset uhlíkových atomů, a proto se označují jako vyšší. Acylglyceroly, estery vyšších mastných kyselin a glycerolu jsou mono-, di- a triacylglyceroly (dále TAG), přičemž nejčastěji pracujeme s TAG, protože zbývající acylglyceroly vidáme pouze jako meziproducty metabolismu. TAG mají nejčastěji nevětvené mastné kyseliny, které obsahují sudý počet atomů uhlíku. Vosky, estery vyšších mastných kyselin a jednosytných alkoholů, mohou mít i delší molekuly, (až 30 atomů uhlíku) (Kasper 2015).

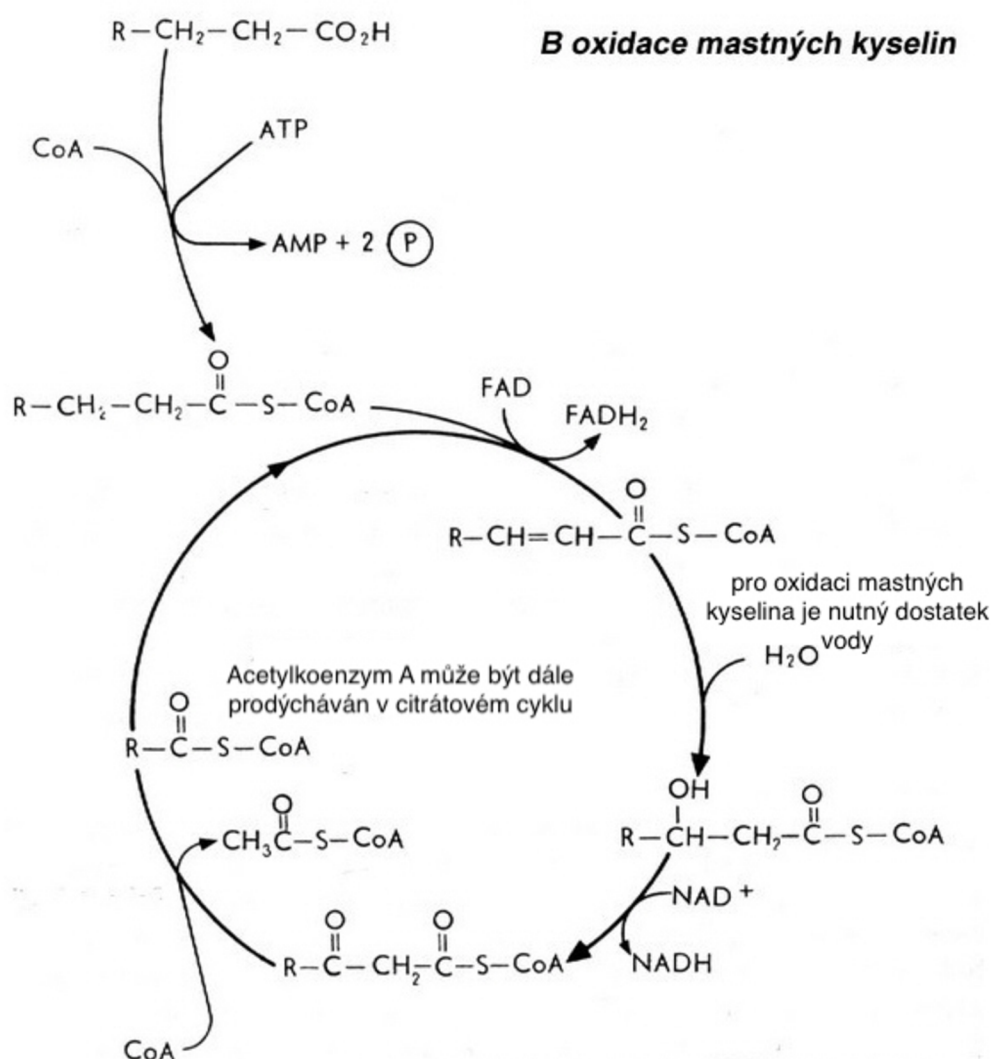
2.3.2.3 Příklady významných mastných kyselin ve výživě

Mastné kyseliny jsou jedny z hlavních komponent metabolismu, jde o esenciální složky naší výživy. Mezi nasycenými mastnými kyselinami najdeme například máselnou, kapronovou, laurovou atd. K nenasyceným pak řadíme třeba palmitovou, olejovou, arachidonovou atd. Souhrnem esenciálních mastných kyselin je vitamin F, což je označení pro kyseliny linolovou, linolenovou a arachidonovou. Kyselina olejová je vůbec nejčastější kyselina nacházející se v přírodních tucích a olejích, ze kterých je možné ji izolovat. Významnými deriváty lipidů jsou eikosanoidy, deriváty kyseliny arachidonové, která je obsažena v tukových částech masa a ve vaječných žloutcích. Eikosanoidy jsou tkáňové hormony, které obsahují 20 atomů uhlíku (eikosi = dvacet). Prostaglandiny, thromboxany a leukotrieny jsou eikosanoidy, které zprostředkovávají alergické reakce, krevní srážení a činnost nervového systému. (Petřek 2019)

2.3.2.4 Metabolismus lipidů

Trávení lipidů – lipidy přijímáme většinou ve formě TAG, fosfatidů a sfingolipidů. Emulgované TAG jsou hydrolyticky štěpeny lipasami (vylučovanými pankreatem) v tenkém střevě. Produkty hydrolýzy jsou volné mastné kyseliny a také monoacylglyceroly.

Tyto produkty putují do střev, kde jsou v epitelu resyntetizovány TAG a s cholesterolem, v době potřeby, jsou znovu transportovány nebo uloženy v tukových buňkách (jde zejména o TAG). **Aktivace mastných kyselin** – mastné kyseliny jsou aktivovány navázáním na CoA. Tento děj se odehrává v cytosolu: nejprve se na karboxylovou skupinu naváže anhydridovou vazbou AMP, ten je zaměněn za CoA a hydrolyticky štěpen na anorganický fosfát. Výsledkem je větší energetický výtěžek. **β-oxidace mastných kyselin** – jde o nejdůležitější metabolickou dráhu odbourávání mastných kyselin, je vyobrazena na obrázku 8. Po aktivaci MK v cytosolu se proces β-oxidace přesouvá do mitochondrie.



Obrázek 8: β-oxidace (Ulbrichová, 2020)

Z acylu se zde odštěpuje dvouuhlíkatý zbytek jako aktivovaná kyselina octová neboli acetyl-SCoA, to znamená, že je MK již zkrácena o dva atomy uhlíku. Jde o reakci, při které se acylový zbytek dvěma reakcemi dehydrogenuje.

Biosyntéza mastných kyselin – stejně jako β -oxidace má i biosyntéza MK spirální charakter a připojují se zde dvojice uhlíkových atomů, rozdílná je ale lokalizace děje, biosyntéza MK probíhá v cytosolu, nově nasyntetizované MK tak nejsou okamžitě degradovány. Dalším rozdílem je zde zdroj vodíku, NADPH poskytuje vodík při biosyntéze. Při biosyntéze nejsou acylové zbytky vázané na volný CoA, ale na proteiny, kterým říkáme ACP – acyl carrier protein. Acetylový/acylový nebo malonylový zbytek je přenesen na příslušnou skupinu – SH, acyl/acetyl se pak připojí k acetylu a zároveň se odštěpí aktivační CO₂. Dojde tak k vytvoření syntázy mastných kyselin, tento enzym je tvořený dvěma polypeptidovými řetězci, které jsou vzájemně nekovalentně propojeny. Vzniká tak Acyl-ACP, který má o dva uhlíky méně, může tedy vstoupit do cyklu reakcí. Odštěpení vzniklé MK zajišťuje thioesterázová doména, která je součástí zmíněného enzymu. Vzniká tím kyselina palmitová, ta je lineární a obsahuje 16 atomů uhlíku (Kodíček et al. 2018).

2.3.3 Proteiny

Bílkoviny jsou velmi důležitou stavební látkou. Z velké části se nacházející v buněčné sušině a vykonávají nejružnější funkce. Jde o biopolymery, jejichž základní stavební jednotkou je aminokyselina. Výčet dvaceti proteinogenních aminokyselin je na obrázku 9. V lidském těle vznikají tzv. proteosyntézou, tj. na základě kódu zabudovaného v DNA. Mezi proteiny řadíme v živočišném těle mimo jiné i řadu enzymů, které mají katalytickou funkci – umožňují alternativní a rychlejší cestu reakce. Další proteiny se mohou také účastnit regulačních reakcí v organismech, jiné mají významnou ochrannou, skladovací, transportní, strukturní funkci atd. Podle chemického složení můžeme bílkoviny dělit na glykoproteiny, fosfoproteiny, metaloproteiny, enzymy s prostetickou skupinou nebo lipoproteiny (Kodíček et al. 2018).

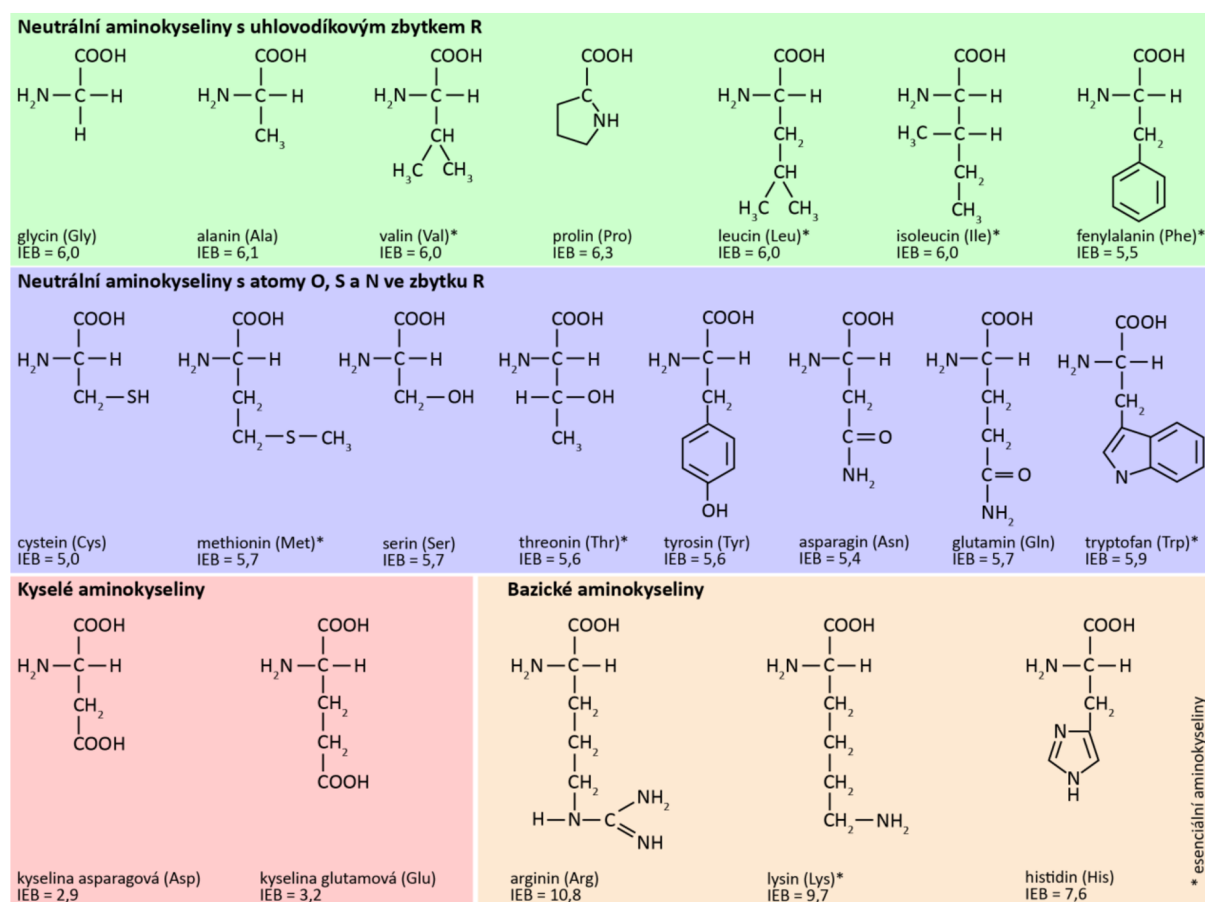
2.3.3.1 Chemická struktura a vlastnosti bílkovin

Existuje 20 proteinogenních aminokyselin, které tvoří základní strukturu - lineární polymer. Aminokyseliny jsou do tohoto polymeru spojovány peptidovými vazbami. U této primární struktury se rozlišuje N-konec (“začátek”) a C-konec (Obrázek 10).

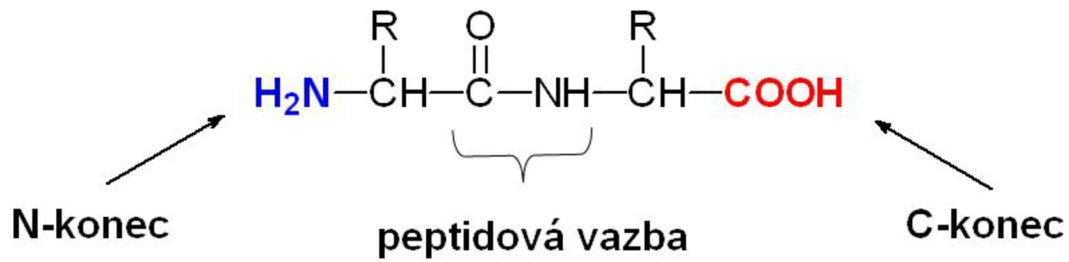
Dále vznikají vodíkové můstky mezi NH – a C=O skupinami z peptidové vazby a tím vzniká i tzv. sekundární struktura proteinu, jejíž nejčastější formy jsou α -helix (šroubovice) a β – sheet (rovnoběžné paralelní či antiparalelní struktury). Terciární struktura má navíc další interakce mezi vedlejšími skupinami daného řetězce. Kvarterní a finální struktura

proteinu je tvořena více peptidovými řetězci, ty jsou vzájemně propojeny peptidovými vazbami (viz obrázek 10). Strukturální fáze proteinu jsou k vidění na obrázku 11.

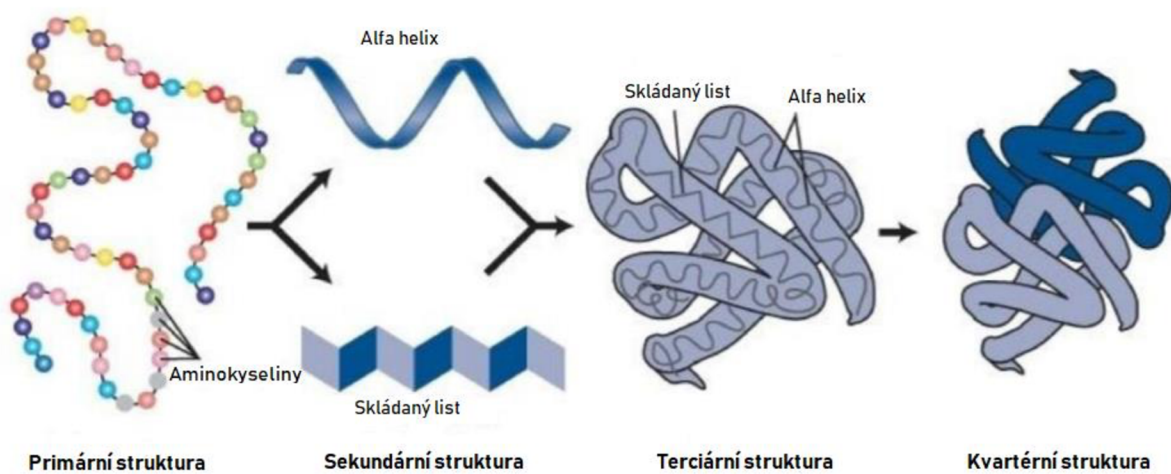
Pomocí denaturace je možné ovlivnit prostorovou strukturu proteinu, může jít o vratnou či nevratnou denaturaci. Při působení vratné denaturace dochází k narušení prostorové struktury proteinů, ale při odstranění jejího vlivu dochází k renaturaci a bílkovina opět zaujme svou nativní konformaci. Ve většině případů však hovoříme o denaturaci nevratné, která poškodí strukturu biopolymeru trvale. Jelikož u proteinů je struktura velice důležitá, neboť podmiňuje také funkci, je jasné, že u velkého množství proteinů může mít tento děj fatální následky (Kodíček et al. 2018).



Obrázek 9: Proteinogenní aminokyseliny (Upol)



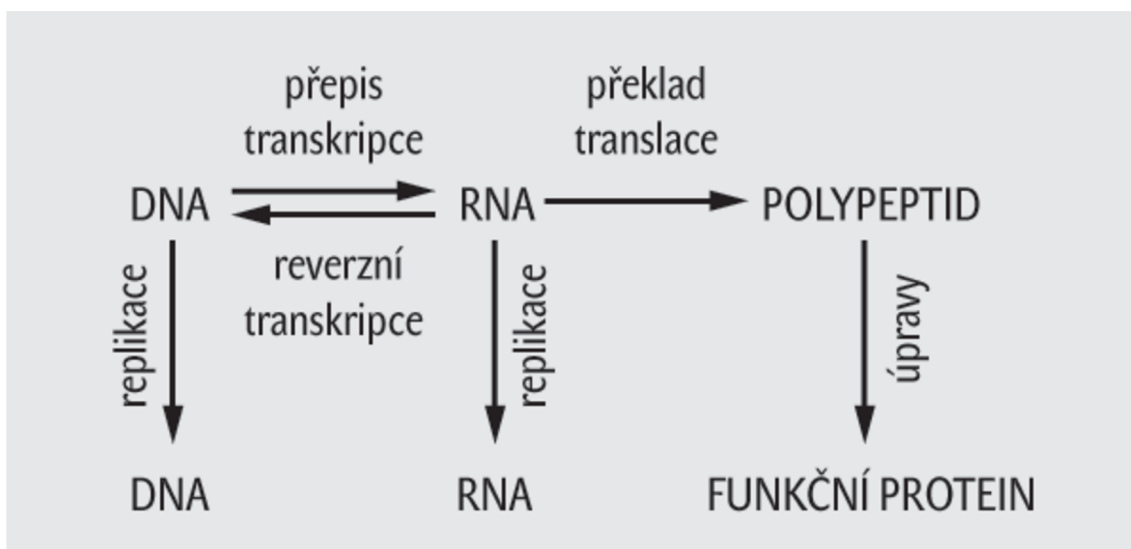
Obrázek 10: Peptidová vazba + konce polypeptidu (Biochemický ústav LF MU, 2008)



Obrázek 11: Strukturní fáze proteinu (Bohunská, 2019)

2.3.3.2 Proteosyntéza

Zde se nacházíme na rozhraní biochemie a genetiky. Centrální dogma molekulární genetiky vypadá takto: DNA – **transkripce** → mRNA – **translace** → protein (viz obrázek 12). Jde o jednoduché znázornění tvorby proteinu. Tento proces se nazývá proteosyntéza, zahrnuje transkripci a translaci. Transkripce neboli přepis, je přepis určitého genu (té bílkoviny, která je právě potřeba syntetizovat) do mRNA (tzv. messenger RNA), která dopraví informaci o pořadí aminokyselin do cytoplazmy, kde se připojí na ribozom a v tomto ribozom probíhá translace. Translace neboli překlad kódu z mRNA do polypeptidového řetězce. Ribozom obsahuje čtecí rámec, který po kodonech (trojicích bází) čte kód na mRNA a přiřazuje tak jednotlivé aminokyseliny z cytoplazmy. Zde přichází na scénu tRNA, která transportuje jednotlivé aminokyseliny na ribozom a připojuje je k již vzniklému polypeptidovému řetězci (Passarge 2019).



Obrázek 12: Proteosyntéza (Vondrejs, 2012)

2.3.3.3 Proteolýza

Trávení: enzymové hydrolytické štěpení je základní reakcí při rozkladu proteinů, děje se pomocí proteáz v trávicím traktu. Proteiny jsou rozkládány až na samotné aminokyseliny, které jsou vstřebávány a organismus s nimi dále pracuje. Prvním krokem proteolýzy je deaminace aminokyselin: odstranění aminoskupiny z aminokyseliny je prvním krokem při jejich odbourávání. Tato odbouraná aminoskupina je pak nahrazena kyslíkem, vzniknou tak dvě propojené oxokyseliny. Deaminace se může odehrát oxidačně, kdy je oxidačním činidlem molekulový kyslík, dále známe deaminaci mitochondriální, která je u savců klíčová. Jako oxidační činidlo zde působí NAD^+ nebo NADP^+ , zde probíhá přenos dusíkatých atomů pomocí procesu zvanému transaminace. Z aminokyseliny se aminoskupina přenesla na 2-oxokyselinu, z té se tedy stane aminokyselina a z donorové se stane 2-oxokyselina. Z amoniaku je využito, co nejvíce dusíku a teprve přebytečný amoniak je odstraňován. Odpadního dusíku se tělo zbavuje díky močovinovému cyklu, který umožňuje tento dusík syntetizovat a produkovat močovinu (Kodíček et al. 2018).

2.3.4 Vitamíny

Jedná se o esenciální organické látky, které tělo může přijímat také jako prekurzory (=provitamíny). Některé mohou působit jako koenzymy, což je považováno za jejich nejdůležitější funkci, další tvoří oxidačně redukční systémy. Vitamíny se dělí na rozpustné ve vodě (s výjimkou askorbové kyseliny jde o koenzymy) a rozpustné v tucích (zde známé A, D, E a K vitamíny), nejde o koenzymy (Kasper 2015).

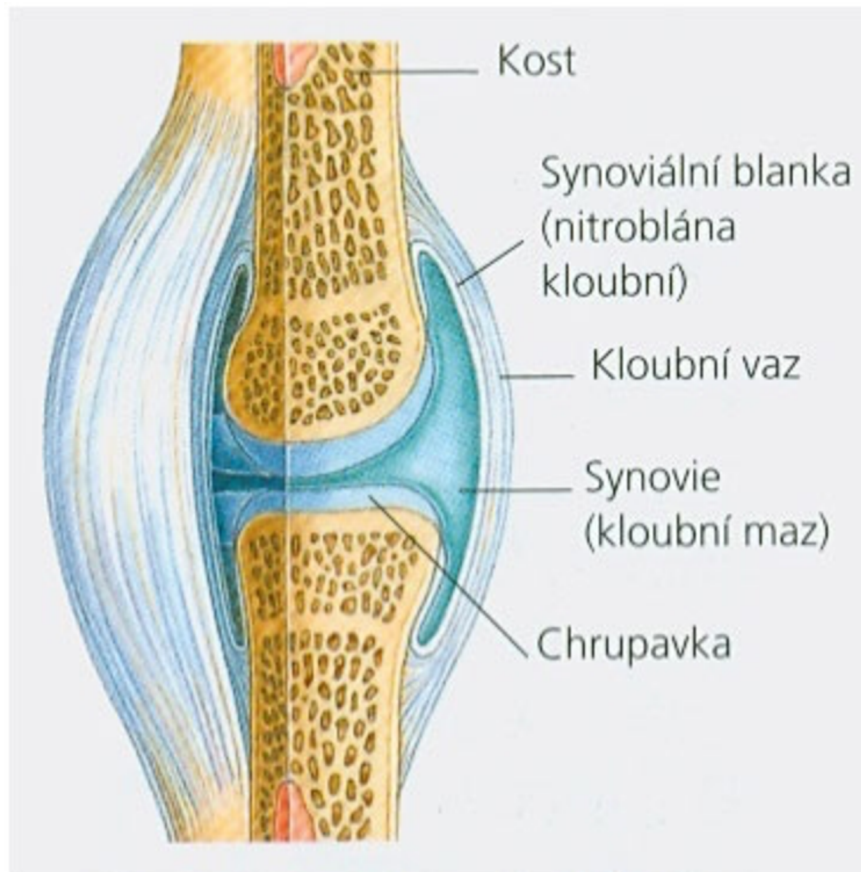
3. Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida patří mezi častá zánětlivá onemocnění – jde o chronický zánět kloubů a je jednou z hlavních příčin invalidity. V Evropě toto onemocnění nebylo známo až do sedmnáctého století. Na celém světě se revmatoidní artritida (dále jen RA) objevuje u 0,5 – 1% dospělé populace. Je to onemocnění bolestivé a pro pacienty velmi omezující (Firestein 2003).

První teorie o patogenezi RA byly zaměřovány primárně na autoprotilátky a imunitní komplexy. Objevovaly se zmínky zejména o specifických antigenních odpovědích zprostředkovaných T-buňkami, cytokinových sítích a o agresivním nádorovitým chování revmatoidní synovie. Poslední dobou se ale bere mnohem větší zřetel na roli autoprotilátek. Po letech zkoumání RA je ale již možné na základě patogenických mechanismů navrhnout specifické terapeutické postupy, které dokáží potlačit synoviální zánět a destrukci kloubu (Firestein 2003).

3.1 Etiologie

RA je autoimunitní onemocnění, ovládáno jak geny, tak prostředím. Oba tyto faktory ovlivňují reaktivitu a kvalitu buněk imunitního systému a tím také citlivost autoimunity. Tyto faktory mohou zvyšovat citlivost imunitního systému, který sice reaguje na cizí antigeny, ale také na antigeny svých vlastních tkání, které jsou při autoimunitní reakci terčem imunitního útoku (Philippa 2001). U RA jde zejména o zánět kloubů, který často vede k jejich destrukci včetně přilehající kostní tkáně. Zánět je reakcí poškozené tkáně po útoku svým vlastním imunitním systémem (Tobón et al. 2010). Jde o jeden ze základních mechanismů opravy tkáně po úrazu, skládá se z několika po sobě jdoucích celulárních, chemických a mikrovaskulárních reakcí sloužících k odstranění poškozené tkáně a generování nové (Schmid-Schonbein 2006). U RA jde zejména o zánět synoviální blanky (viz obrázek 13), která se nachází mezi jednotlivými kloubními chrupavkami a umožňuje spolu se synoviální tekutinou hladké pohyby kloubů a zamezuje nadměrnému tření.



Obrázek 13: Struktura kloubu (Machalová, 2017)

Zánět synovie je reakcí tkáně na abnormality v buněčné a humorální imunitní odpovědi, která je namířena proti antigenům cílových tkání. Konkrétně jde tedy o infiltraci buněk imunitního systému do synoviální tkáně. Tyto abnormální imunitní odpovědi vedou k syntéze autoantilátok. Hlavními jsou revmatoidní faktory a protilátky proti posttranslačně modifikovaným proteinům. Další reakcí imunitního systému je imigrace T a B-lymfocytů do synovie. Zánět se projevuje bolestí postiženého kloubu, otokem, pak i poškozením kloubu i kosti. RA může mít i systémové projevy, to kvůli metabolitům kyseliny arachidonové a různým zánětlivým cytokinům (Scherer et al. 2020).

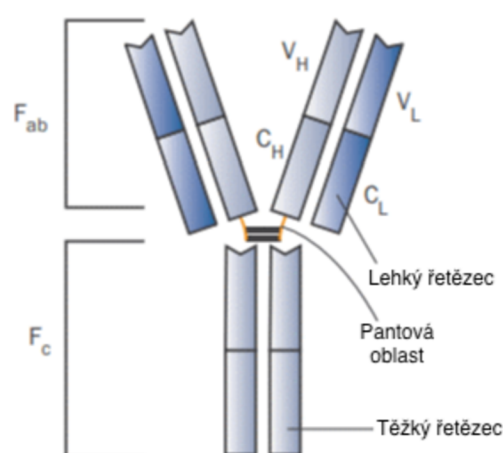
3.2 Laboratorní nález u revmatoidní artritidy

Při diagnostice RA je velmi důležitý laboratorní nález, který dokáže nejen pomoci při potvrzení či vyvrácení této diagnózy, ale často může i stanovit prognózu a je spolu s klinickým obrazem projevem aktivity onemocnění (Pavelka 2012).

3.2.1 Protilátky

3.2.1.1 Revmatoidní faktory

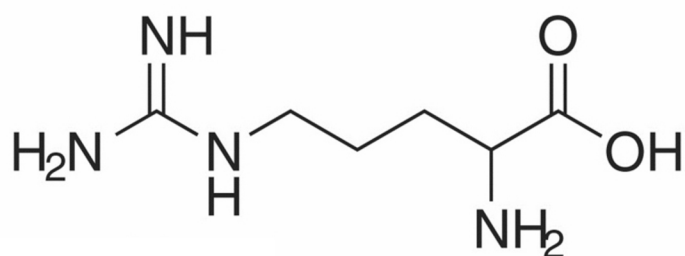
Revmatoidní faktory (RF) jsou protilátky proti Fc fragmentům IGg (Obrázek 14). Jde o jeden z hlavních serologických ukazatelů pro diagnózu i prognózu RA. I dnes se používá jako jedno z hlavních kritérií pro klasifikaci choroby. RF se ale objevuje i u dalších autoimunitních chorob, infekcí, ale také u 5 % zdravé populace. Není proto možné označit IGg za specifický spouštěč, který zánětlivou odpověď u RA vyvolává (Pavelka 2012).



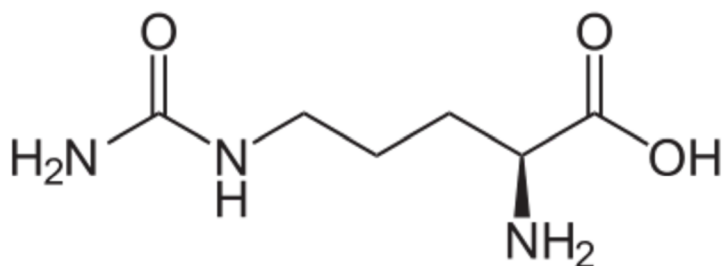
Obrázek 14: Struktura IGg (Tománek, 2019)

3.2.1.2 Anti-CCP

Anti-CCP jsou protilátky proti citrulinovým peptidům. Jde o protein vázající se na kreatinová vlákna v buňkách epitelu. Pochází z filaggrinové sekvence (kódují proteiny spojující filamenta), je obsažen ve filamentech. Anti-CCP jsou nejčastější a nejspecifičtější protilátky u RA. Citrulin (viz obrázek 16) je modifikovaná forma aminokyseliny argininu – struktura argininu je zobrazena na obrázku 15. Na základě tohoto objevu byl vyvinut test založený na syntetickém cyklickém citrulinovém peptidu jako umělého antigenu. Pomocí tohoto testu je možná včasná diagnostika a nasazení potřebné léčby RA (Schellekens et al. 2000).



Obrázek 15: Struktura argininu (P-Lab, 2022)



Obrázek 16: Struktura citrulinu (Přispěvatelé Wikiwand, 2022)

3.2.1.3 Filaggrin

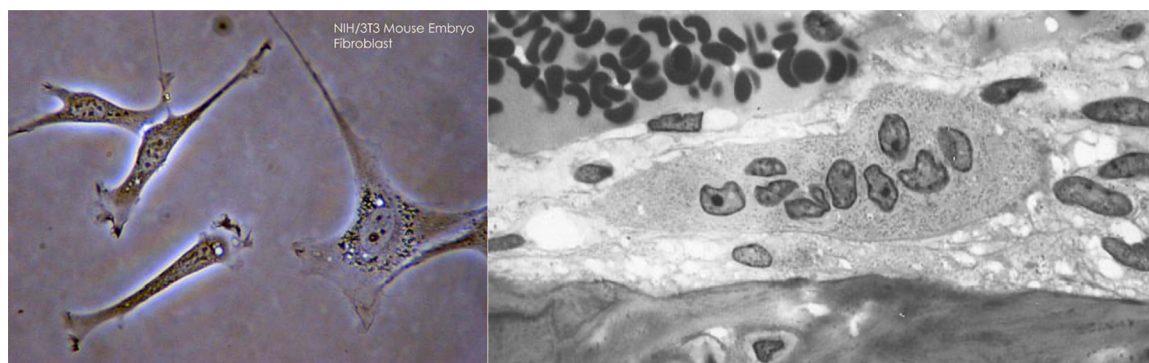
Filaggrin je protein agregující filamenta, zapojuje se do epidermální diferenciaci a hydratace – jeho přítomnost v buňkách epitelu je fyziologická, v kloubech jde ale o patologický projev (Wegner 2009). Tento protein na sebe váže keratinová vlákna v buňkách epitelu. Dva až dvacet filaggrinových jednotek jsou posttranslačně hydrolyzovány do profilaggrinového prekurzoru. Profilaggrin se nachází v epidermis v keratohyalinních granulích.

3.2.1.4 Antiperinukleární faktor

Antiperinukleární faktor (APF) je autoprotiátkou specifickou pro RA. Jde o diagnostickou pomůcku, ale jeho přítomnost také do určité míry určuje prognózu onemocnění. Tato autoprotiátka reaguje s keratohyalinními granuly, která se vyskytují okolo jader buněk lidské buňkové sliznice (van Jaarsveld et al. 1999). Výskyt APF a RF protiátek spolu koreluje. APF je ale specifičtější a senzitivnější. Není však jisté, zda pozitivní APF opravdu znamená závažnější průběh nemoci.

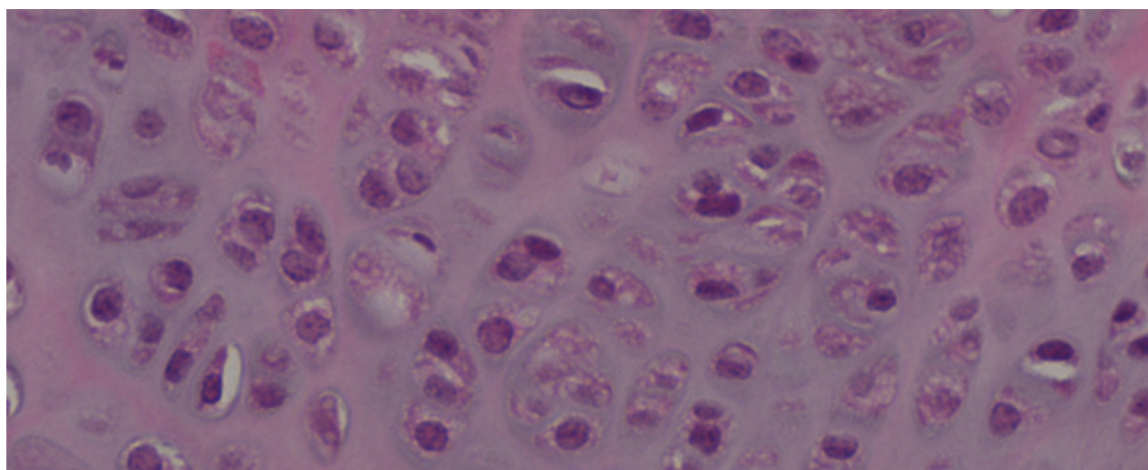
3.2.2 Markery zánětlivého procesu u revmatoidní artritidy

Do této skupiny markerů u RA se řadí C-reaktivní protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) a protizánětlivý marker IL-10. Ve zvýšené koncentraci se vyskytují v synoviální tekutině i v séru pacientů s RA. Marker CRP je obvykle přítomný u všech pacientů s jakýmkoli zánětlivým nebo nádorovým onemocněním. Jde o protein, který je produkován hepatocyty v akutní fázi zánětu. CRP by měl být ve vyšší koncentraci zejména v séru nemocných. Koncentrace CRP se udává v mg/l. Za fyziologickou je považována koncentrace do 5-10 mg/l. Hodnoty nad 10 mg/l ukazují zánět nebo jinou patologii. IL-6 je nejčastějším cytokinem, který se objevuje u pacientů s RA, jehož biologické aktivity zahrnují regulaci imunitní odpovědi, zánětu a krvetvorby. Funkcí IL-6 je stimulace sekrece imunoglobulinů, aktivace a podpora proliferace T a B-lymfocytů (přispívá tedy k produkci RF), dokáže vyvolat syntézu proteinů a reguluje proliferaci a diferenciaci osteoklastů (rozvětvené kostní buňky schopné odbourávání kostní tkáně – Obrázek č. 18). TNF- α je jedním z nejdůležitějších prozánětlivých cytokinů, které jsou zodpovědné nejen za zánět, ale také za poškození kloubů u RA. Lze ho nalézt jak v synoviální tekutině, tak i v séru pacientů. Čím více TNF- α , tím je zpravidla horší průběh nemoci. Stimuluje mezenchymální buňky – synoviální fibroblasty, osteoklasty, chondrocyty (ty vypouští metalloproteinázy, které jsou zodpovědné za ničení tkáně). IL-10 je cytokin, který patří mezi silná immunosupresiva a protizánětlivé cytokiny, je produkován při homeostatické odpovědi na zánět a infekci v těle. Působí jako důležitý antagonist proti zánětlivým markerům a nachází se v krvi pacientů s RA (Shrivastava et al. 2013).



Obrázek 17: fibroblasty (Přispěvatelé Wikipedie, 2019)

Obrázek 18: osteoklast (Přispěvatelé Wikipedie, 2021)



Obrázek 19: chondrocyty (Omed,2011)

3.2.2.1 Funkce fibroblastů, osteoklastů a chondrocytů

Fibroblasty jsou synteticky a mitoticky aktivní buňky vznikající z mezenchymu, vytváří mezibuněčnou hmotu. Mají protáhlý hvězdicovitý tvar (Obrázek č. 17). Z fibroblastu se stává fibrocyt po jeho obklopení nově syntetizovanou extracelulární matrix (Junquiera et al. 1997).

Osteoklasty (Obrázek č.18) jsou volné buňky odpovědné za odbourávání kostní tkáně. Jsou pohyblivé a jsou umístěny v Howshipových lakunách na povrchu kosti. Jsou mnohoaderné, mohou mít až 50 jader a mají také acidofilní cytoplazmu, obsahují hodně lysozomů (Junquiera et al. 1997).

Chondrocyty (Obrázek č.19) jsou buňky tvořící chrupavku, nachází se v lakunách, tvoří izogenetické skupiny (vznikají přímo v lakuně mitózou z jedné původní buňky). Mají četné výběžky, díky zvětšenému povrchu je látková výměna pro buňku lehčí. Produkují mezibuněčnou hmotu (Junquiera et al. 1997).

4. Zánět v organismu

Jako zánět je označována adaptivní odpověď organismu vyvolaná škodlivými podněty, mezi něž je řazena infekce nebo poranění tkáně. Zánětlivé procesy jsou součástí obnovy homeostázy. Rozlišujeme záněty akutní a záněty chronické, které zatím ještě nejsou plně prozkoumány a pochopeny (Zanhg 2007).

4.1 Akutní zánět

Akutní zánětlivá odpověď je spuštěna přesunutím krevní plazmy a leukocytů do místa poškozené či napadené tkáně. Jakmile tkáňové receptory rozpoznají infekci nebo poškození tkání, začíná produkce zánětlivých mediátorů; chemokinů, cytokinů, vasoaktivních aminů a produktů proteolytických kaskád. Plazmatické proteiny a leukocyty získají přístup do cév přes postkapilární žilky u místa zánětu. Aktivovaný endotel krevních kapilár umožňuje selektivní průnik neutrofilů do okolí, zamezuje však úniku erytrocytů. Když neutrofilové dorazí do místa poškozené tkáně, jsou aktivovány buď přímým stykem s patogenem nebo působením cytokinů. Neutrofilové se snaží původce tkáňového poškození zahubit vypuzováním toxických molekul uložených v granulech, jde o reaktivní druhy kyslíku a dusíku, proteinasy 3, katepsinu G a elastázy. U této obrany dochází nevyhnutelně k poškození vlastní tkáně, protože výše uvedené složky granul nedokáží rozlišit buňky exogenní a buňky vlastního organismu. Výsledkem úspěšné akutní fáze odpovědi je eliminace infekce a následná "opravná fáze". Ta začíná záměnou neutrofilů, za monocyty, které odstraní mrtvé buňky a zahájí remodelaci tkáně (Medzhitov 2008).

4.2 Chronický zánět

Oproti akutnímu zánětu, který je chápán jako limitovaná pozitivní odpověď nejčastěji při infekci, je chronický zánět přetrvávající jev, který může vést k trvalému poškození tkáně. Působí zde mononukleární buňky jako makrofágy nebo lymfocyty. Transformaci z akutního na chronický zánět je zatím porozumněno velmi málo. Předpokládá se ale, že velmi důležitou roli hraje komplex složený z IL-6 a rozpustného IL-6 receptoru. IL-6 u chronického zánětu pomáhá navracet organismus do homeostatického stavu a kontroluje rozsah zánětlivé odpovědi v tkáni. U chronických onemocnění IL-6 nejen působí jako induktor akutní fáze, ale vyvolává také buněčnou imunitní odpověď proti ovlivněným buňkám a slizniční humorální odpovědi proti reinfekci. Vyvolává také rozvoj specifických buněčných a humorálních imunitních odpovědí, zahrnující finální fázi diferenciaci B-lymfocytů, sekreci imunoglobulinů a aktivaci T-lymfocytů (Gabay 2006).

4.3 Mediátory zánětu

Mediátory zánětu jsou látky, které se účastní regulace průběhu zánětu a umožňují odpověď organismu na cizorodý stimul. Jsou to rozpustné sloučeniny, které mají schopnost

difúze a aktivují složky zánětu pomocí interakce s příslušným receptorem. Zánětlivé mediátory dělíme na endogenní (z imunitního či hemokoagulačního systému), exogenní (sloučeniny, které vytvářejí původce infekce, fyzikální faktory či mechanické vlivy) a leukotaktické (jde o peptidy komplementu, produkty bakterií, štěpné produkty fibrinu nebo cytokiny). Endogenní mediátory mohou být buď plazmatické z jater nebo buněčné z neutrofilů, monocytů atd. V akutní fázi zánětu mají význam zejména mediátory časné fáze, kterými jsou např.: histamin, serotonin a další vazoaktivní látky, chemotraktanty, cytokiny. Lipidové mediátory jsou mediátory fáze pozdní (6–12 hodin po započetí zánětu). Jsou tvořeny z kyseliny arachidonové (Boušová et al. 2015).

4.3.1 Alarminy

Alarminy jsou endogenní molekuly uvolňující se při zánětlivé reakci jako první a aktivující imunitní odpověď. Strukturálně se jedná o různorodé molekuly, které nejsou evolučně příbuzné. Patří mezi ně: DAMPs (damage associated molecular patterns), PAMPs (pathogen associated molecular patterns), PRRs (pattern recognition receptors), TLR (toll-like receptors), RAGE (receptor for advanced glycation end product), NLRs (nod-like receptors) (Chan et al. 2012). DAMPs jsou molekuly uvolňující se z buněk, které jsou nějakým způsobem poškozené. Mezi tato poškození nepatří ta, která vedou k apoptóze. DAMPs signalizují přítomnost určitého patogenu a narušení homeostázy v lidském těle, poskytují tedy informaci o nutnosti na tento stav reagovat. PAMPs je skupina molekul, z níž každá má svou specifickou pro určitý mikroorganismus. Patří sem dsRNA, lipopolysacharidy, kyselina lipoteichoová, peptidoglykany. PRRs jsou receptory regulující imunitní odpověď, buněčnou smrt i diferenciaci buněk. Jsou to proteiny, které se nachází na povrchu buněk imunitního systému, zejména makrofázích, epiteliálních buňkách, dendritických buňkách, monocytech a neutrofilech. PRRs dokážou rozpoznat molekuly DAMPs a PAMPs. Patří sem TLR, RAGE a NLRs (Kalousová 2014). TLRs jsou jedny z receptorů, které hrají klíčovou roli při detekci patogenů (Chan et al. 2012). Jsou to extracelulární receptory, které se vyskytují na povrchu buněk imunitního systému. Produkují cytokiny a chemokiny, čímž dokážou aktivovat specifickou imunitní odpověď. RAGE jsou receptory pro glykaci konečného produktu, jsou schopné navázat více alarminů najednou. NLRs jsou intracelulární cytoplazmatické proteiny, které zahajují imunitní odpověď (Chan et al. 2012).

4.3.2 Cytokiny

Cytokiny jsou molekuly proteinů, které slouží k regulaci imunitní odpovědi, také jejich pomocí buňky komunikují. Obecně jde o skupinu proteinů zahrnující podskupiny jako jsou lymfokiny (cytokiny, které jsou produkovány lymfocyty), monokiny (produkovány monocyty), chemokiny (cytokiny s chemotaktickými schopnostmi) a interleukiny, produkovány jedním leukocytem a ovlivňující další leukocyty. Cytokiny dokážou ovlivnit své vlastní buňky – ty, ze kterých byly vyloučeny (autokrinní funkce), ostatní buňky ve svém blízkém okolí (parakrinní funkce), nebo cílí na konkrétní buňky kdekoli v organismu (endokrinní funkce). Jsou známi jak prozánětlivé, tak i protizánětlivé cytokiny (Zhang 2007). Cytokiny jsou klasifikovány spíše podle historického vývoje. Interleukiny mají doposud 38 různých jednotek: IL-1 až IL-38. Jde o heterogenní skupinu, která dokáže regulovat vývoj a aktivaci leukocytů. Chemokiny obsahují MIP-1 α , MIP-1 β a řadu dalších molekul s chemotaktickou funkcí. Interferony jsou IFN- α , IFN- β a IFN- γ . Jde o antivirové obranné mechanismy, které nejsou adaptivní. Mezi cytokiny řadíme také regulátory imunity, transformující růstové faktory TGF- α a TGF- β , faktory stimulujiící kolonie v kostní dřeni stimuluji diferenciaci granulocytů, monocytů nebo myelodních buněk. Faktory nekrotizující nádory jsou TNF: TNF- α , TNF- β , působí cytotoxicky, takže mohou indukovat apoptózu, ale mohou působit také regulačně (Hořejší et al. 2017).

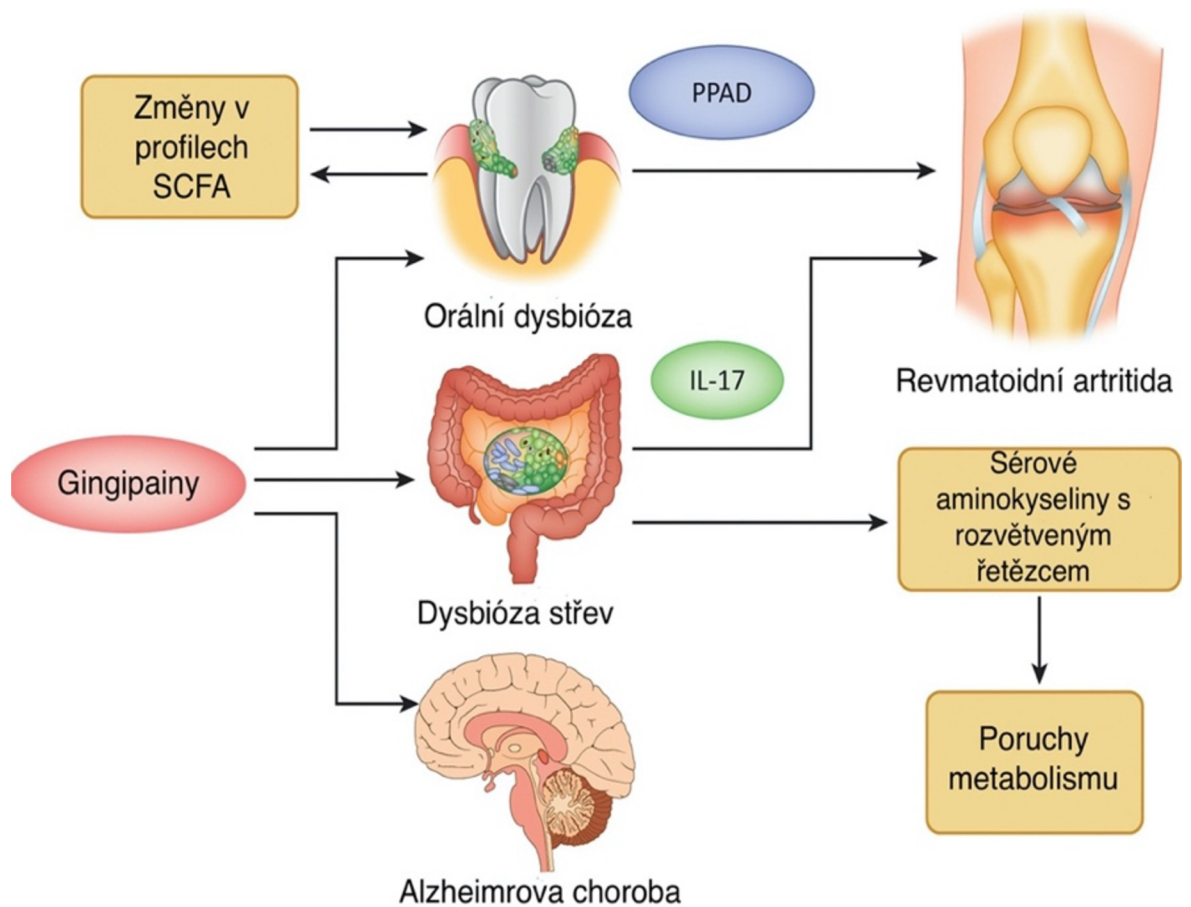
5. Genetické predispozice k revmatoidní artritidě

Patogeneze RA je výsledkem vlivu genetických faktorů, prostředí a autoimunity. Dědičnost RA se odhaduje na 60 %, nicméně HLA geny přispívají k dědičnosti dalšími 11-37 % (Kurkó et al. 2013).

5.1 ACPA negativní a pozitivní revmatoidní artritida

ACPA jsou protilátky proti citrulinovaným proteinům. U RA mají ACPA mnoho citrulinových antigenů a jsou spojovány s HLA-DRB1SE. Panuje domněnka, že se jedná o rizikový faktor při produkci ACPA. Zatím jediným potvrzeným rizikovým faktorem při vývoji ACPA je kouření.

Při pozitivním nálezů ACPA v rozboru periferní krve má pacient s RA o 50 % vyšší šanci mít potomky s RA. Pacienti s RA, kteří mají nález ACPA v krvi negativní, mají pouze o 20 % vyšší šanci, že budou mít potomky s RA.



Obrázek 20: *Porphyromonas gingivalis* (Reyes, 2021)

K produkci těchto protilátek vede exprese argininových gingipainů (toxické enzymy produkované *Porphyromonas gingivalis*), které rozštěpí proteiny na argininová residua a peptidyl argininovou deiminasu (PPAD). Argininová residua citrulinují a formují neoantigeny, díky kterým začíná produkce ACPA. K expresi argininových gingipainů dochází po infekci *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* nebo EBV virem. První dvě zmíněné bakterie způsobují zánět periodontia (ozubice) (Kurowska et al. 2017). Zánět ozubice začíná tím, že se *Porphyromonas gingivalis* dostává, v místě porušené sliznice, ze zubního plaku do ozubice a ničí místní tkáň, což způsobuje odpověď organismu v podobě zánětu. Produkované gingipainy, které se za normálních podmínek z biofilmu do těla nedostanou, jsou pak roznášeny krevním řečištěm po těle – Obrázek 20 (Kah Yan How 2016).

5.2 HLA systém

HLA geny = Human Leucocyte Antigen systém kóduje proteiny, které rozeznávají vlastní tkáň od cizorodého materiálu. Tyto geny se nachází na krátkém raménku šestého chromozomu (Carey et al. 2019).

V revmatologii jsou významné především HLA-B27, HLA-B51 a HLA-B*5801. HLA-B27 je spojený s ankylozující spondylitidou, HLA-B51 s rozvojem Behcetova syndromu, HLA-B*5801 s kožními reakcemi na medikaci alopurinolem (Pavelka 2012).

5.3 Dědičnost revmatoidní artritidy

Dědičnost ACPA (anticitrullinated protein antibody) je u pozitivní i negativní protilátky podobná – 60-70 %. Ke genetické variabilitě ovšem přispívají i HLA, u kterých se původně předpokládal příspěvek až 37 %, dnes se uvádí nejčastěji pouze 11%. Výsledná dědičnost je velice variabilní i proto, že v případě RA jsou děděny také protektivní alely. I když je dědičnost u ACPA pozitivní i negativní stejná, příspěvek HLA alel je zde rozdílný. U ACPA pozitivní je genetická variace 40 %, zatímco u negativní jde pouze o 2 % (Kurkó et al. 2013).

V článku od Frisella *Familial Risks and Heritability of Rheumatoid Arthritis: Role of Rheumatoid Factor/Anti-Citrullinated Protein Antibody Status, Number and Type of Affected Relatives, Sex, and Age* je uvedena studie dědičnosti RA mezi příbuznými. Tato studie ukázala, že mezi příbuznými prvního stupně byl poměr šancí (statisticky hodnoceno – odds ratio²) na zdědění RA přibližně 3. U pacientů druhého příbuzenského stupně je poměr šancí přibližně 2. Poměry šancí zdědění RA byly podobné mezi sourozenci, rodiči i potomky. Familiární agregace, tj. vyšší frekvence RA v rámci téže rodiny, nebyla modifikována podle pohlaví, ale byla vyšší u pacientů s RA s časnými projevy nemoci a s revmatoidními faktory nebo pozitivní ACPA. Pozorovaná dědičná rizika byla děděná v přibližně 50 % pro ACPA-pozitivní a v přibližně 20 % pro ACPA-negativní (Frisell et al. 2013).

5.4 Iniclace revmatoidní artritidy

Iniclace RA dodnes není zcela objasněna, ale s největší pravděpodobností se na počáteční aktivaci podílí jak dědičné faktory, tak i faktory prostředí. Prvotnímu propuknutí

² Odds ratio – poměr šancí výskytu RA → OR > 1 – přítomnost jedné události navyšuje šanci na nastání druhé události. → 3 je větší šance na propuknutí RA než 2

nemoci napomáhají alely HLA DR4 a DR1, ty se nachází u 90 % pacientů s RA. Za vnější faktor bývá považována virová či bakteriální infekce, která způsobí iniciační aktivaci imunitního systému (Suchý 2003). Při aktivaci imunitního systému dojde ke ztrátě tolerance a zánět se lokalizuje v kloubní tkáni. Nemoc se může rozvíjet týdny až měsíce. Pacienti trpí ranní ztuhlostí, bolestmi a otoky kloubů, únavou a celkově se zhoršujícím stavem. S progresivním postupem nemoci se objevují destrukce kloubů a kostí a následují jejich deformity (Bečvář et al. 2009).

6. Vliv diety na zánět

Stárnutí a oslabování organismu je doprovázeno nárůstem zánětlivých markerů v séru. V posledních letech se však ukazuje, že by živiny mohly být schopné tento proces regulovat. Zánětlivé buňky totiž obsahují velké množství n-6 polynenasycených mastných kyselin (PUFAs), konkrétně kyseliny arachidonové, která bývá hlavním substrátem pro syntézu eikosanoidů. Vědci hledají odpověď na otázku, zda vyšší dietní zánětlivý index (DII) znamená i vyšší incidenci slábnutí organismu (Shivappa et al. 2015). DII se používá k hodnocení zánětlivého potenciálu individuálního stylu stravování (Shivappa et al. 2015).

Je zkoumán vztah mezi DII a vyšší koncentrací zánětlivých markerů v plazmě (Tabung et al. 2015). DII může být v některých případech efektivní při předvídání chronických zánětlivých chorob. Byl zaznamenán rozdíl u ženských a mužských pacientů – ženy s chronickým zánětlivým onemocněním měly většinou lepší prognózu než muži, a to i přes to, že u žen mívají zánětlivé markery vyšší hodnoty (Casimir et al. 2011). Zdá se, že zdravější dieta by mohla pozitivně působit na DII a zánětlivé markery v séru a tím regulovat zánět a zároveň by mohla být preventivním faktorem působícím proti oslabování organismu.

Dietní komponenty, které mají schopnost ovlivnit zánět jsou n-3 a n-6 PUFAs. PUFAs mohou snížit chemotaxi leukocytů a expresi adhezních molekul. Dokážou tím redukovat leukocyt-endoteliální interakce a produkci eikosanoidů – prostaglandinů a leukotrienů, dále také produkci zánětlivých cytokinů (Calder et al. 2002, Zhou et al. 2004, Rees et al. 2006).

Vyšší příjem n-3 PUFAs ve stravě dospělých (jsou obsaženy v rybách, rybích olejích, semínkách a ořechách) nepřímo koreluje s cirkulací hladiny CRP a IL-6 (He et al. 2009). Naopak po zvýšeném příjmu PUFAs se snižují hladiny CRP (Nanri et al. 2008).

6.1 Vliv mastných kyselin na mediátory zánětu

Často je diskutován vliv mastných kyselin na mediátory zánětu, ten se zdá být celkem významný. Zejména n-6 polynenasycená kyselina arachidonová navyšuje koncentraci eikosanoidové rodiny zánětlivých mediátorů, a tak dokáže regulovat aktivitu zánětlivých buněk, produkci cytokinů a také různé balancování v rámci imunitního systému (Gil 2002). Eikosanoidy ovlivňují intenzitu a průběh imunitní zánětlivé odpovědi. Zdá se tedy, že je možné regulací příjmu kyseliny arachidonové ovlivnit také intenzitu a průběh zánětu (Calder 2006). Naopak antagonisticky ke kyselině arachidonové se chovají n-3 polynenasycené mastné kyseliny s dlouhým řetězcem. Ty se nachází například v rybím oleji. Konzumací těchto mastných kyselin se snižuje množství arachidonových kyselin v membránách buněk (Gil 2002). Rybí olej obsahuje dlouhé řetězce n-3 PUFAs jako jsou EPA (eikosapentenová kyselina) a DHA (dokosahexenová kyselina). Ty dokážou snižovat hladinu n-6 PUFAs. Vyšší význam má také konzumace těchto mastných kyselin z hlediska jejich začlenění do fosfolipidů zánětlivých buněk, na kterou je odpovězeno částečným vyčleněním kyseliny arachidonové (Calder 2006).

6.2 Vliv stravy na revmatoidní artritidu

Naše stravovací návyky mohou představovat ve vztahu k onemocnění RA jak rizikové, tak i protektivní faktory. Některé složky potravy mají zánětlivé účinky, jedná se zejména o červené maso, sůl nebo nadměrný příjem kalorií. Jiné složky naší potravy mohou zánět naopak potlačovat, tyto účinky můžeme pozorovat například u některých olejů, tučných ryb, ovoce atd (Oliviero et al. 2015, Manzel et al. 2014). Způsob stravování v západních zemích se z tohoto hlediska nezdá být ideální, a může vysvětlovat fakt, že více lidí s RA se nachází právě v západních zemích, na rozdíl od východních rozvojových zemí s úplně jinými stravovacími návyky (Ruban et al. 2015). Typická západní dieta zahrnuje vysoký příjem červeného masa, nasycené a trans mastné oleje, špatný poměr omega-3: omega-6 mastných kyselin (málo n-3 a více n-6) a jiné. Taková dieta bývá spojována s vyšším rizikem zhoršení zánětu, indukci inzulinové rezistence a také s obezitou (Minihane et al. 2015, Quin et al. 2015). Stravovací návyky jsou mimo jiné hlavním faktorem, který ovlivňuje střevní mikrobiální kompozici. Ta je zahrnuta v rozvoji onemocnění. Většina chronických zánětlivých onemocnění je velmi silně ovlivňována stravovacími návyky postiženého (Hotamisligil 2006). Živiny mají schopnost modulovat

zánět se svými zánětlivými a protizánětlivými vlastnostmi, které jsou specifické pro různé potraviny (Calder et al. 2012).

6.3 Vliv n-3 a n-6 mastných kyselin na klinické projevy revmatoidní artritidy

n-3 PUFAs byly vyhodnoceny jako zajímavé terapeutické možnosti pro pacienty s RA. Významně ovlivňují bolestivé symptomy, počet postižených kloubů, i průběh ranní ztuhlosti. Zdá se, že by mohlo jít o slibnou terapeutickou alternativu (Navarini et al. 2017). Eikosanoidy jsou jedny z nejdůležitějších mediátorů a regulátorů zánětu. Jsou tvořeny dvaceti uhlíky (Tilley et al. 2001). Buňky imunitního systému obvykle obsahují vyšší poměr n-6 polynenasycených mastných kyselin, kdy kyselina arachidonová je považována za hlavní substrát při syntéze eikosanoidů (jak již bylo zmíněno výše) (Calder 2006). Eikosanoidy obsahují kromě tromboxanů, leukotrienů a dalších oxidovaných derivátů také prostaglanidy (PGs). Pro syntézu prostaglanidů nesmí mezi substráty chybět COX (cyklooxygenáza) – enzym, který syntéze PGs napomáhá. COX má dvě izoformy – COX-1, která je exprimována stále, a COX-2, která je regulována a navyšována zánětlivými stimuly. Expres obou izoform je zvýšena v synovii u pacientů s RA a v myšších modelech s aritidou také v kloubní tkáni (Sano et al. 1992). Dalším důležitým enzymem, který se také nachází v synovii pacientů s RA je LOX (lipoxygenáza) (Sperling 1995).

Vysoký příjem n-3 PUFAs snižuje produkci zánětlivých eikosanoidů z kyseliny arachidonové a navyšuje produkci méně zánětlivých eikosanoidů jako jsou EPA nebo protizánětlivých látek a mediátorů. Jedná se primárně o EPA a DHA. n-3 PUFAs také snižují koncentraci MHC (hlavní histokompatibilní komplex) jehož funkcí je rozeznávání vlastních buněk od exogenních. n-3 PUFAs dále snižují reaktivaci T-buněk, produkci TH1 cytokinů, koncentraci reaktivních forem kyslíku, a produkci různých leukocytů. Miles v článku, ve kterém popisoval vliv n-3 polynenasycených mastných kyselin na imunitní systém dospěl k závěru, že při vyšším příjmu n-3 PUFAs došlo ke klinickým zlepšením vyjádřeno intenzitou bolesti, intenzitou a délkou ranní ztuhlosti, počtem bolestivých nebo postižených kloubů atd. (Miles 2012).

6.4 Vliv sacharidů na projevy revmatoidní artritidy

U sacharidů je při stravovacích návycích a jejich vlivu na RA kladen důraz spíše na kvalitu než kvantitu. Kvalitní stránku sacharidů představuje glykemický index, který udává rychlost, jakou jsou sacharidy vstřebávány do krve, tedy jaký bude nárůst hladiny krevního cukru za určitou dobu po jídle. Pokud má pacient ve stravě vyšší příjem vlákniny, která dokáže rychlost vstřebávání sacharidů snižovat, znamená to nižší koncentrace CRP, interleukinu-6, TNF a mediátorů zánětu (Ma et al. 2008).

6.5 Role galektinů při zánětu

Sacharidy jsou jedny z nejdůležitějších molekul pro energetické potřeby buňky. Účastní se mnoha metabolických drah, jsou užívány také pro modifikaci proteinů nebo lipidů pro vytvoření glykolipidů a glykoproteinů, které jsou důležité při procesech jak vně, tak i uvnitř buňky. Lektiny jsou proteiny, které na sebe váží sacharidové skupiny a jsou tudíž důležitými modulátory velkého množství procesů. Galektiny jsou s-typy lektinů (živočišný typ lektinů, které se nachází v cytoplazmě a extracelulární matrix, dokáží regulovat děje odehrávající se v cytoplazmě), váží β -galactosidy jako například N-acetyllaktózin. Patří mezi látky, které jsou schopné ovládat pre-mRNA splicing, apoptózu, buněčný cyklus, dělení buněk, metastázování a diabetes (Fortuna-Costa 2014, Liu 2002, Chou 2018, Pugliese 2014).

Galektiny mají také schopnost se navázat na bakteriální buňku a aglutinovat ji. Některé dokáží bakterii zabít samy, bez aktivace dalších mechanismů (Stowell 2010, Stowell 2014). Galektiny mohou indukovat apoptózu T buněk a modulovat zánět. Jedná se konkrétně o galektin-2, který je exprimován v gastrointestinálním systému a dokáže indukovat apoptózu T-buněk pomocí apoptotické cesty, ve které cytochrom C opouští mitochondrie. K aktivaci apoptózy je nutná přítomnost glykoproteinů CD3 nebo CD7. Galektin-2 dokáže modulovat T-buňky a výsledkem je převaha buněk Th2 (Sturm 2004).

Existují galektiny, u kterých je vyšší koncentrace pro organismus nevýhodná a galektiny, u kterých je naopak žádoucí. U obou těchto skupin by mohlo mít zvýšení či snížení jejich exprese terapeutický potenciál. Při inhibici některých galektinů či jejich přímým řízením bychom v budoucnosti mohli dosáhnout zajímavých výsledků.

6.6 Bezlepková dieta a revmatoidní artritida

Gluten je glykoprotein a je považován za molekulu s klinicky relevantním zánětlivým efektem, který je spojovaný se střevním mikrobiomem. Gluten je hlavní strukturální proteinový komplex pšenice, skládá se z jednotek gluteninu a gliadinu. Gluteniny jsou frakce pšeničných proteinů, jsou rozpustné ve zředěných kyselinách. Prolaminy jsou specificky pojmenované gliadiny v pšenici, jde o proteiny rozpustné v alkoholu. Epitopy gliadinů (jde o část antigenu, na který se váže protilátka) z pšeničného glutenu a příbuzných prolaminů z dalších cereálních zrn obsahujících gluten, mohou být spouštěčem pro celiakii u lidí, kteří pro ni mají genetické předpoklady.

U pacientů s celiakií mohou být některé gliadinové epitopy imunomodulační, cytotoxické nebo mohou ovlivňovat aktivity vstřebávání molekul ve střevech. Některé imunomodulační gliadinové peptidy aktivují specifické T-buňky, další jsou schopné indukovat zánětlivou odpověď přirozené imunity. Stimulace imunitních buněk pomocí gliadinů není omezena pouze na pacienty s celiakií, ale je možná i u zdravých lidí (Punder 2013).

Dříve opomíjený názor, že RA dokáže být tímto mikrobiomem ovlivněna dnes nabývá na síle. Střevní mikrobiom dokážeme prokazatelně ovlivnit přijímanou stravou. Podle článku *Role of Diet in Influencing Rheumatoid Arthritis Disease Activity* byly při bezlepkové dietě u pacientů s RA zaznamenány určité přínosy, ale tyto výsledky byly neprůkazné. Mnohem lepších výsledků bylo dosaženo při bezlepkové dietě kombinované s veganskou dietou v časovém úseku jednoho roku. Byly zjištěny značné poklesy protilátek proti β -laktoglobulinům a gliadinům, tím také zmírnění příznaků RA. U pacientů byly dále zjištěny ateroprotektivní a protizánětlivé změny, snížení LDL a oxLDL hladin (Bashda 2018).

6.7 Vegetariánská dieta a revmatoidní artritida

Vegetariánská dieta je dieta vylučující konzumaci masa (Yokoyams 2014). Přísnějším typem vegetariánské diety je dieta veganská, čistě rostlinná, zakazující nejen příjem masa, ale i jakýchkoli živočišných produktů (Craig 2009). Ukázalo se, že u pacientů s RA dodržujících vegetariánskou dietu došlo ke snížení koncentrace kyseliny arachidonové v krevních destičkách. Zvýšená koncentrace kyseliny arachidonové vede mimo jiné k vysoké agregaci (shromažďování) krevních destiček a tím je zvýšení rizika kardiovaskulárních onemocnění (McEwen 2014). Vegetariánská dieta, nahrazující maso a

živočišné produkty ovocem a zeleninou může přispívat ke snížení koncentrace hladiny CRP a může mít tudíž protizánětlivý účinek (Turner 2015). Ukázalo se, že některé druhy ovoce a zeleniny, jako například pomerančový džus, borůvky, brokolice atd., jsou schopny přímo snižovat některé zánětlivé cytokiny (Buscemi 2012, McAnulty 2011, Riso 2014, Ghavipour 2013). Dieta bohatá na živočišné proteiny (kromě rybích) měla na CRP vliv opačný, tedy zvýšení jeho koncentrace. K tomuto navýšení dochází již po čtyřech týdnech po pravidelné konzumaci živočišných proteinů (Russell 2011). Naopak konzumace rostlinných proteinů neměla na zánětlivé markery vliv žádný (Lopez 2014). Objevují se ale také diskuse, jejichž předmětem je, zda k navýšení zánětlivých markerů nedošlo spíše kvůli nasyceným mastným kyselinám, které jsou v masě obsaženy (Lopez 2014). Nicméně, i tak výsledek naznačuje, že pro pacienty s RA je vegetariánská dieta velmi výhodná.

7. Léčba imunosupresivy

Za imunosupresiva jsou označovány látky mající schopnost potlačovat funkce imunitního systému. Jedná se o léky tzv. první linie, čili o léky, jejichž účinky jsou roky ověřené a pacientům jsou nasazovány jako první. Jejich účinek můžeme dělit na krátkodobý (ovlivňování migrace buněk) a dlouhodobý (ovlivňování funkcí buněk). Často používané jsou kortikoidy, cytostatika a jiné. Kortikoidy jsou uměle vyráběné steroidní hormony, jejichž struktura je založena na hormonech, které vylučují nadledvinky. Působí protizánětlivě a antihistaminicky (zmírňují alergickou reakci – působí proti ní), dokáží také působit na migraci buněk. Mezi další významné funkce patří schopnost snižovat koncentraci lymfocytů v krvi. Často podávaným kortikoidem je například prednison, který dokáže inhibovat prostaglandiny a leukotrieny, také tlumí tvorbu IL-2. Cytostatika jsou látky, které se používají primárně k léčbě nádorových onemocnění, dokáží tedy růst nádorových buněk zastavit. Inhibují mitózu, replikaci DNA a působí také jako inhibitory některých enzymů. Pro RA je důležitá funkce inhibice některých enzymů. Příkladem často používaných cytostatik k léčbě RA mohou být metotrexát a sulfasalazin. (Hynie 2001, Chapel 2018).

8. Biologická léčba revmatoidní artritidy

Zásadním zlomem v léčbě RA bylo zařazení biologické léčby. Biologická léčba neboli imunoterapie je souhrn několika léčebných postupů, které pracují s přirozenou imunitou. Biologická léčba je tzv. doplňková léčba, která se podává společně

s immunosupresivy. U RA se imunoterapie používá v souvislosti se zablokováním TNF- α , IL-1 nebo IL-6, B- a T-lymfocytů. Prvními biologickými léky byly TNF inhibitory, což je důvod, proč je s tímto léčebným komponentem nejvíce zkušeností (Meier 2013). U RA má podávání této protilátky terapeutický úspěch, což dokládá její protizánětlivý účinek (Chapel 2018).

Díky biologické léčbě je dnes část pacientů s RA často schopna fungovat bez jakéhokoliv omezení: jsou v tzv. remisi.

„V minulosti se tvrdilo, že přibližně polovina pacientů s revmatoidní artritidou bude během 10 let od začátku nemoci v invalidním důchodu. To dnes již není pravda.“

prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D.

(Asociace inovativního farmaceutického průmyslu, 2020)

9. Závěr

Na základě shromážděných dat jsem dospěla k názoru, že ovlivnění zdravotního stavu pacientů s RA pomocí změny stravovacích návyků je možné. U RA jsou hlavními komponenty ovlivňujícími průběh zánětlivé reakce mastné kyseliny, konkrétně n-3 a n-6 polynenasycené mastné kyseliny. Kyselina arachidonová, n-6 polynenasycená mastná kyselina, navyšuje koncentraci eikosanoidových zánětlivých mediátorů a také aktivitu zánětlivých buněk. Regulací příjmu kyseliny arachidonové by mělo být možné ovlivnit také průběh, a hlavně intenzitu zánětu. Jelikož v rozvinutých zemích je obecně příjem n-6 polynenasycených mastných kyselin nadbytečný, považovala bych za ideální tuto kyselinu zařazovat do jídelníčku co nejméně, a to nejen v případě pacientů s RA. Kyselina arachidonová je obsažena v tukových částech masa a ve vaječných žloutcích. Antagonisty kyseliny arachidonové jsou n-3 polynenasycené mastné kyseliny s dlouhým řetězcem, které jsou obsaženy v rybách, rybích olejích, semínkách a ořechách. Obecné doporučení odborníků na výživu: snížit příjem n-6 polynenasycených mastných kyselin a navýšit příjem n-3 polynenasycených mastných kyselin tak pro pacienty s RA platí dvojnásob.

Obecně bych tedy pro pacienty s RA doporučila snížení či vyloučení příjmu potravin se zánětlivými účinky, zejména červené maso. Nevyloučila bych však maso z jídelníčku úplně, protože jeho příjem je důležitý kvůli udržení správné koncentrace železnatých iontů a dalších komponentů. Omezila bych příjem červeného masa na maximálně jednou týdně a snažila bych se do jídelníčku zařadit ryby alespoň jednou až dvakrát týdně. Za podstatné doporučení považuji omezit denní energetický příjem. Pacient se může poradit s odborníky na výživu, jaký energetický příjem je zrovna pro něj vhodný. Obecně by příjem rozhodně neměl být nižší, než je hodnota bazálního metabolismu (energetická potřeba pro správnou funkci orgánů). Nižší, než doporučený denní příjem může vést k ukládání tukové hmoty a nabývání na hmotnosti, což by představovalo další zbytečnou zátěž pro postižené klouby. Naopak žádoucí by bylo do jídelníčku více zařazovat potraviny s protizánětlivým účinkem jako jsou tučné ryby či ovoce.

10. Literatura

- Aletaha D., Neogi T., Silman A. J., Funovits J., Felson D. T., Bingham C. O., Birnbaum N. S., Burmester G. R., Bykerk V. P., Cohen M. D., Combe B., Costenbader K. H., Dougados M., Emery P., Ferraccioli G., Hazes J. M. W, Hobbs K., Huizinga T. W. J., Kavanaugh A., Kay J., Kvien T. K., Laing T., Mease P., Ménard H. A., Moreland L. W., Naden R. L., Pincus T., Smolen J. S., Stanislawska-Biernat E., Symmons D., Tak P. P., Upchurch K. S., Vencovský J., Wolfe F., Hawker G. 2010. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *An Official Journal of the American College of Rheumatology* **62**(9): 2569-2581.
- Avouac J., Gossec L., Dougados M. 2006. Diagnostic and predictive value of anti- cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the Rheumatic Diseases* **65**: 845-851.
- Badsha H. 2018. Role of Diet in Influencing Rheumatoid Arthritis Disease Activity. *Open Rheumatol Journal* **12**:19-28.
- Bečvář R., Pavelka K. 2009. Současné trendy v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy. *Solen medical education* **11**(7): 340-344.
- Boušová I., Dršata J. 2015. Zánět, mediátory zánětu. Katedra biochemických věd, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Available from <https://dl1.cuni.cz/mod/page/view.php?id=447623> (Accessed November 2021)
- Buscemi S, Rosafio G, Arcoleo G, Mattina A., Canino B., Montana M., Verga S., Rini G. 2012. Effects of red orange juice intake on endothelial function and inflammatory markers in adult subjects with increased cardiovascular risk. *The American Journal of Clinical Nutrition* **95**(5): 1089–1095.
- Calder P., Grimble R. 2002. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *European Journal of Clinical Nutrition* **56**: S14–S19.
- Calder, P.C. 2003. n–3 Polyunsaturated fatty acids and inflammation: From molecular biology to the clinic. *Lipids* **38**(4): 343-352.
- Carey B.S., Poulton K.V., Poles A. 2019. Factors affecting HLA expression: A review. *International Journal of Immunogenetics* **46**: 307– 320.
- Craig WJ. 2009. Health effects of vegan diets. *The American Journal of Clinical Nutrition* **89**(5): 1627S-1633S.
- De Punder K., Pruijboom L. 2013. The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation. *Nutrients* **5**(3): 771-787.
- Dias-Baruffi M., Stowell S. R., Song S., Connie M. A., Cho M., Rodrigues L. C., Montes M. A. B., Rossi M.A., James J. A., McEver R. P., Cummings R.D., 2010. Differential expression of immunomodulatory galectin- 1 in peripheral leukocytes and adult tissues and its cytosolic organization in striated muscle. *Glycobiology* **20**(5): 507-520.

Dinka R., Miles E. A., Banerjee T., Wells S. J., Roynette C. E., Wahle K. J.W., Calder P. C., 2006. Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men. *The American Journal of Clinical Nutrition* **83**(2): 331-342.

Firestein G. S. 2013. *Evolving concepts of rheumatoid arthritis*. Mayo Clinic. California. ISBN 92093- 0656.

Fortuna-Costa A., Gomes A. M., Kozłowski E. O., Stelling M. P., Pavão M. S. 2014. Extracellular galectin-3 in tumor progression and metastasis. *Frontiers in oncology* **4**: 138.

Oliviero F., Spinella P., Fiocco U., Ramonda R., Sfriso P., Punzi L. 2015. How the Mediterranean diet and some of its components modulate inflammatory pathways in arthritis. *Swiss medical weekly*. **45**.

Frisell T., Holmqvist M., Källberg H., Klareskog L., Alfredsson L., Askling J. 2013. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis & Rheumatism* **65**(11): 2773-2782.

Gabay, C. 2006. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis research & therapy* **8**(2): 1-6.

Georges C. J., Duchateau J. 2011. Gender differences in inflammatory processes could explain poorer prognosis for males. *Journal of clinical microbiology* **49**(1): 478-479.

Ghavipour M., Saedisomeolia A., Djalali M., Sotoudeh G., Eshraghyan M. R., Moghadam A. M., Wood L. G. 2013. Tomato juice consumption reduces systemic inflammation in overweight and obese females. *British Journal of Nutrition* **109**(11): 2031-2035.

Gil A. 2002. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases. *Biomedicine & pharmacotherapy* **56**(8): 388-396.

Hořejší V., Bartůňková J., Brdička T., Špišek R. 2017. *Základy imunologie*. 6., aktualizované vydání. Stanislav Juhaňák-Triton. Praha. ISBN 978-80-7553-250-3.

Hotamisligil G. S. 2006. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* **444**(7121): 860-867.

How K. Y., Song K. P., Chan K. G. 2016. *Porphyromonas gingivalis*: an overview of periodontopathic pathogen below the gum line. *Frontiers in microbiology* **7**: 53.

Hynie, Sixtus. 2001. *Farmakologie v kostce*. 2., přeprac. vyd. Triton. Praha. ISBN 80-7254-181-1.

Chan J. K., Roth J., Oppenheim J. J., Tracey K. J., Vogl T., Feldmann M., Nanchahal J. 2012. Alarmins: awaiting a clinical response. *The Journal of clinical investigation* **122**(8): 2711-2719.

Chapel H., Haeney M., Misbah S. A. a Snowden N. 2018. *Základy klinické imunologie*: 6. vydání. Přeložil Thon V. Triton. Praha. ISBN 978-80-7553-396-8.

Chou F. C., Chen H. Y., Kuo C. C., Sytwu H. K. 2018. Role of galectins in tumors and in clinical immunotherapy. *International journal of molecular sciences* **19**(2): 430.

Jiang K., Rankin C. R., Nava P., Sumagin R., Kamekura R., Stowell S. R., Nusrat A. 2014. Galectin-3 regulates desmoglein-2 and intestinal epithelial intercellular adhesion. *Journal of Biological Chemistry* **289**(15): 10510-10517.

Joosten F.J., Dijkxhoorn Y., Sertse Y., Ruben, Ruerd. 2015. How does the fruit and vegetable sector contribute to food and nutrition security. Staff publications. Available from <https://library.wur.nl/WebQuery/wurpubs/489413> (accessed december 2021)

Junqueira, Uchoa L. C., Carneiro J. a Kelley R. O. 1997. *Základy histologie*. Jinočany: H & H. ISBN 80-85787-37-7.

He K., Liu K., Daviglius M. L., Jenny N. S., Mayer-Davis E., Jiang R., Herrington D. 2009. Associations of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish with biomarkers of inflammation and endothelial activation. *The American journal of cardiology* **103**(9): 1238-1243.

Kalousová M. 2014. Zánět. Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1.LF UK a VFN Prah. Available from <https://ulbld.lf1.cuni.cz/file/3654/biochemie-zanetu.pdf> (accessed December 2021)

Kasper H. 2015. *Výživa v medicíně a dietetika*. Grada. Gratwein, Rakousko. ISBN: 978-80-247-4533-6

Kodíček M. Valentová O. Hynek R. 2018. *Biochemie: chemický pohled na biologický svět*. 2. přepracované vydání. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze. Praha. ISBN 978- 80-7592-013-3.

Kummerow F. A., Zhou Q., Mahfouz M. M., Smiricky M. R., Grieshop C. M., Schaeffer D. J. 2004. Trans fatty acids in hydrogenated fat inhibited the synthesis of the polyunsaturated fatty acids in the phospholipid of arterial cells. *Life sciences* **74**(22): 2707-2723.

Kurkó J., Besenyei T., Laki J., Glant T. T., Mikecz K., Szekanecz Z. 2013. Genetics of rheumatoid arthritis - a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology* **45**(2): 170-179.

Kurowska W., Kuca-Warnawin E. H., Radzikowska A., & Maśliński W. 2017. The role of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Central-European journal of immunology* **42**(4): 390.

- Lanham S. A. 2020. *New Introduction to human nutrition*. The nutrition society. Pondicherry, India. ISBN: 9781119476979
- Ledvina M., Stoklasová A. Cerman J. 2004. *Biochemie pro studující medicíny*. Karolinum. Praha. ISBN 80-246-0850-2.
- Liu F. T., Patterson R. J., Wang J. L. 2002. Intracellular functions of galectins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* **1572**(2-3): 263-273.
- Lopez-Legarrea P., de la Iglesia R., Abete I., Navas-Carretero S., Martinez J. A., Zulet M. A. 2014. The protein type within a hypocaloric diet affects obesity-related inflammation: the RESMENA project. *Nutrition* **30**(4): 424-429.
- Manzel A., Muller D. N., Hafler D. A., Erdman S. E., Linker R. A., Kleinewietfeld M. 2014. Role of “Western diet” in inflammatory autoimmune diseases. *Current allergy and asthma reports* **14**(1): 1-8.
- Marrack P., Kappler J., Kotzin B. L. 2001. Autoimmune disease: why and where it occurs. *Nature medicine* **7**(8), 899-905.
- Masuko K. 2018. A potential benefit of “balanced diet” for rheumatoid arthritis. *Frontiers in Medicine* **5**: 141.
- McAnulty L. S., Nieman D. C., Dumke C. L., Shooter L. A., Henson D. A., Utter A. C., McAnulty S. R. 2011. Effect of blueberry ingestion on natural killer cell counts, oxidative stress, and inflammation prior to and after 2.5 h of running. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* **36**(6): 976-984.
- McEwen B. J. 2014. The influence of diet and nutrients on platelet function. In *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Thieme Medical Publishers **40**(2): 214-226
- McMurry J. 2015. *Organická chemie. Vysoké učení technické v Brně. Brno. Překlady vysokoškolských učebnic*. ISBN 978-80-7080-930-3.
- Medzhitov R. 2008. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* **454**(7203): 428-435.
- Meier F. M., Frerix M., Hermann W., Mueller-Ladner U. 2013. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy* **5**(9): 955-974.
- Miles E. A., Calder P. C. 2012. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *British Journal of Nutrition* **107**(S2): S171-S184.
- Nanri A., Yoshida D., Yamaji T., Mizoue T., Takayanagi R., Kono S. 2008. Dietary patterns and C-reactive protein in Japanese men and women. *The American journal of clinical nutrition* **87**(5): 1488-1496.
- Navarini L., Afeltra A., Gallo Afflitto G., Margiotta D. P. E. 2017. Polyunsaturated fatty acids: any role in rheumatoid arthritis?. *Lipids in health and disease* **16**(1): 1-15.

Novák J., Bienertová-Vašků J., Kára T., Novák M. 2014. MicroRNAs involved in the lipid metabolism and their possible implications for atherosclerosis development and treatment. *Mediators of inflammation* 2014.

Orel M. 2019. *Anatomie a fyziologie lidského těla: pro humanitní obory*. Grada. ISBN 978- 80-271-0531-1.

Passarge E. 2019. *Barevný atlas genetiky*. Grada Publishing. Praha. ISBN 978-80-247-3099-8.

Pavelka K. 2012. *Revmatologie*. Maxdorf. Praha. c2012. Jessenius. ISBN 978-80-7345-295-7.

Petřek J. 2019. *Základy fyziologie člověka pro nelékařské zdravotnické obory*. Grada Publishing. Praha. ISBN 978-80-271-2208-0

Pruijn G. J., Wiik A., van Venrooij W. J. 2010. The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy* **12**(1): 1-8.

Pugliese G., Iacobini C., Ricci C., Fantauzzi C. B., Menini S. 2014. Galectin-3 in diabetic patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* **52**(10): 1413-1423.

Rantapaa-Dahlqvist S. 2003. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **48**: 2741-2749.

Riso P., Vendrame S., Del Bo' C., Martini D., Martinetti A., Seregini E., Porrini M. 2014. Effect of 10-day broccoli consumption on inflammatory status of young healthy smokers. *International journal of food sciences and nutrition* **65**(1): 106-111.

Roubík L. 2018. *Moderní výživa ve fitness a silových sportech*. Erasport. Praha. ISBN 978-80-905685-5-6.

Russell W. R., Gratz S. W., Duncan S. H., Holtrop G., Ince J., Scobbie L., Flint H. J. 2011. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *The American journal of clinical nutrition* **93**(5): 1062-1072.

Shrivastava A. K., Singh H. V., Raizada A., Singh S. K., Pandey A., Singh N., Sharma H. 2015. Inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. *Allergologia et immunopathologia* **43**(1): 81-87.

Schellekens G. A., Visser H., De Jong B. A., Van Den Hoogen F. H., Hazes J. M., Breedveld F. C., & Van Venrooij W. J. 2000. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* **43**(1): 155-163.

Scherer H. U., Häupl T., & Burmester G. R. 2020. The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of autoimmunity* **110**: 102400.

Schmid-Schönbein G. W. 2006. Analysis of inflammation. *Annu. Rev. Biomedicine* **8**: 93-151.

Schwarz D., Komenda M., Šnábl I., Dušek L. 2021. Webový portál LF MU pro multimediální podporu výuky klinických a zdravotnických oborů. Available from <http://portal.med.muni.cz>. (accessed December 2021)

Sturm A., Lensch M., André S., Kaltner H., Wiedenmann B., Rosewicz S., Gabius H. J. 2004. Human galectin-2: novel inducer of T cell apoptosis with distinct profile of caspase activation. *The Journal of Immunology* **173**(6): 3825-3837.

Suchý M. D. 2003. Revmatoidní artritida–diagnóza a léčba. *Interní medicína pro praxi* **7**: 342-347.

Tabung F. K., Steck S. E., Zhang J., Ma Y., Liese A. D., Agalliu I., Hebert J. R. 2015. Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women. *Annals of epidemiology* **25**(6): 398-405.

Terata N., Sano H., Kodama M. 1992. Effect of Perioperative Blood Transfusion on Prognosis of Gastric Cancer Retrospective Evaluation Using the Proportional Hazard Model of Cox. *Annals of Cancer Research and Therapy* **1**(1): 55-60.

Tilley S. L., Coffman T. M., Koller B. H. 2001. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *The Journal of clinical investigation* **108**(1): 15-23.

Tobón G. J., Youinou P., Saraux A. 2010. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews* **9**(5): A288-A292.

Turner-McGrievy G. M., Wirth, M. D., Shivappa N., Wingard E. E., Fayad R., Wilcox S., Hébert J. R. 2015. Randomization to plant-based dietary approaches leads to larger short-term improvements in Dietary Inflammatory Index scores and macronutrient intake compared with diets that contain meat. *Nutrition research* **35**(2) 97-106.

van der Woude D., Rantapää-Dahlqvist S., Ioan-Facsinay A., Onnekink C., Schwarte C. M., Verpoort K. N., Pruijn G. J. 2010. Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* **69**(8): 1554-1561.

Van Gaalen F. A., Linn-Rasker S. P., Van Venrooij W. J., De Jong B. A., Breedveld F. C., Verweij C. L., Huizinga T. W. J. 2004. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis & Rheumatism* **50**(3): 709-715.

Van Jaarsveld C. H., Ter Borg E. J., Jacobs J. W., Schellekens G. A., Gmelig-Meyling F. H., van Booma-Frankfort C., Bijlsma J. W. 1999. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anticitrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* **17**(6): 689-698.

van Venrooij W. J., Zendman A. J., & Pruijn G. J. 2006. Autoantibodies to citrullinated antigens in (early) rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews* **6**(1): 37-41.

Wegner N., Lundberg K., Kinloch A., Fisher B., Malmström V., Feldmann M., Venables P. J. 2010. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunological reviews* **233**(1): 34-54.

Yokoyama Y., Nishimura K., Barnard N. D., Takegami M., Watanabe M., Sekikawa A., Miyamoto Y. 2014. Vegetarian diets and blood pressure: a meta-analysis. *JAMA internal medicine* **174**(4): 577-587.

Zhang J. M., An J. 2007. Cytokines, inflammation and pain. *International anesthesiology clinics* **45**(2): 27.

11. Seznam použitých zkratk a symbolů

ACP	- acyl carrier protein
ACPA	- anticitrulinated protein antibody
AMP	- adenosinmonofosfát
Anti CCP	- protilátka proti cyklickým citrulinovým peptidům
APF	- antiperinukleární faktor
ATP	- adenosintrifosfát
CD3	- cluster designation 3
CD7	- cluster designation 7
CO ₂	- oxid uhličitý
CoA	- koenzym A
COX	- cyklooxygenáza
COX-1	- cyklooxygenáza 1
COX-2	- cyklooxygenáza 2
CRP	- C – reaktivní protein
DAMPs	- damage associated molecular patterns
DHA	- docosahexanová kyselina
DII	- dietní zánětlivý index
DNA	- deoxyribonukleová kyselina
dsRNA	- double strain RNA
EBV	- Epstein barrový virus
EPA	- eikosapentanová kyselina
GIT	- gastrointestinální trakt
HLA	- human leucocyte antigen
HLA DR1	- human leucocyte antigen DR1
HLA DR4	- human leucocyte antigen DR4
HLA-B*580	- human leucocyte antigen B*5801
HLA-B27	- human leucocyte antigen B27
HLA-B51	- human leucocyte antigen B51
IGg	- imunoglobulin třídy G
IL-1	- interleukin 1
IL-10	- interleukin-10
IL-38	- interleukin 38
IL-6	- interleukin-6
INF- α	- interferon alfa
INF- β	- interferon beta
INF- γ	- interferon gama
kcal	- kilokalorie
kJ	- kilojoule
LDL	- low density lipoprotein
LOX	- lipoxygenáza
MHC	- hlavní histokompatibilní komplex
MIP-1 α	- makrofágový zánětlivý protein 1 alfa
MIP-1 β	- makrofágový zánětlivý protein 1 beta
MK	- mastná kyselina/ mastné kyseliny
mRNA	- messenger ribonukleová kyselina
NAD ⁺	- kation nikotinamidadeninukleotidu

NADP+	- nikotinamidadeninukleotidfosfátový anion
NADPH	- nikotinamidadeninukleotidfosfát
NLRs	- nod-like receptors
OR	- odds ratio
oxLDL	- oxidovaný LDL
PAMPs	- pathogen associated molecular patterns
PGs	- prostaglanidy
PPAD	- peptidyl argininová deimináza
PRRs	- pattern recognition receptors
PUFAs	- polynenasycené mastné kyseliny
RA	- revmatoidní artritida
RAGE	- receptor for advanced glycation end product
RF	- revmatoidní faktory
RNA	- ribonukleová kyselina
SH	- sulfanylová skupina
TAG	- triacylglycerol
TGF- α	- transformující růstový faktor alfa
TGF- β	- transformující růstový faktor beta
TH1	- T-helper 1
TH2	- T-helper 2
TLR	- toll-like receptors
TNF	- tumor necrosis factor
TNF- α	- tumor necrosis factor- α
TNF- β	- tumor necrosis factor - β
tRNA	- transferová ribonukleová kyselina
UDP	- uridindifosfát
UTP	- uridintrifosfát
ω -3 MK	- omega 3 mastné kyseliny
ω -6 MK	- omega 6 mastné kyseliny

12. Seznam obrázků

Obrázek 1: Aldehyd (StudyHelp), dostupný z:
<https://www.studyhelp.de/online-lernen/chemie/aldehyde-und-ketone/>

Obrázek 2: Keton (StudyHelp), dostupný z:
<https://www.studyhelp.de/online-lernen/chemie/aldehyde-und-ketone/>

Obrázek 3: Chiralita molekul (Konkurenceschopný absolvent Mendelovy univerzity v Brně. Potravinářská chemie), dostupný z:
http://web2.mendelu.cz/af_291_projekty2/vseo/print.php?page=8549&typ=html

Obrázek 4: Glykogeneze (Cidace Mark, 2015), dostupný z:
<https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:Glycogenesis.png>

Obrázek 5: Glykogenolýza (HealthJade, 2019), dostupný z:
<https://healthjade.net/glycogenolysis/>

Obrázek 6: Kyselina linolová (FitPro), dostupný z:
<https://www.fit-pro.cz/kyselina-linolova-cla-ovladnete-svuj-cholesterol>

Obrázek 7: Kyselina α -linolenová (MedChemExpres, 2013), dostupný z:
[https://www.medchemexpress.com/ \$\alpha\$ -linolenic-acid.html](https://www.medchemexpress.com/α-linolenic-acid.html)

Obrázek 8: β -oxidace (Ulbrichová, 2010), dostupný z:
http://fld.czu.cz/vyzkum/nauka_o_lp/zal_13_12_2012/chemie/chemie.html

Obrázek 9: Proteinogenní aminokyseliny, dostupný z:
https://www.prf.upol.cz/fileadmin/userdata/PrF/katedry/biochemie/Dokumenty/Materialy_k_vyuce/KBC-BCHC_6_Identifikace_a_vlastnosti_aminokyselin.pdf

Obrázek 10: Peptidová vazba + konce polypeptidu (Biochemický ústav LF MU, 2008), dostupný z: <https://slideplayer.cz/slide/6064369/>

Obrázek 11: Strukturní fáze proteinu (Bohunská, 2019), dostupný z:
https://www.vut.cz/www_base/zav_prace_soubor_verejne.php?file_id=193084

Obrázek 12: Proteosyntéza (Vondrejs, 2012) dostupný z:
<https://vesmir.cz/cz/casopis/archiv-casopisu/2012/cislo-2/co-je-gen.html>

Obrázek 13: Struktura kloubu (Machalová, 2017) dostupný z:
<https://www.equichannel.cz/jak-vybrat-vhodnou-kloubni-vyživu>

Obrázek 14: struktura IGg (Tománek, 2019), dostupný z:
<https://www.baria.cz/blog/jak-si-vybrat-sekundarni-protilatku/>

Obrázek 15: Struktura argininu (P-Lab.,2022), dostupný z:
<https://www.p-lab.cz/l-arginin-hydrochlorid>

Obrázek 16: Struktura citrulinu (Přispěvatelé Wikiwand, 2018), dostupný z:
<https://www.wikiwand.com/cs/Citrulin>

Obrázek 17: fibroblasty (Wikipedie, 2019), dostupný z:
<https://cs.wikipedia.org/w/index.php?title=Fibroblast&oldid=17498344>

Obrázek 18: osteoklast (Wikipedie, 2021), dostupný z:
<https://cs.wikipedia.org/w/index.php?title=Osteoklast&oldid=20336433>

Obrázek 19: chondrocyty (Omed, 2011), dostupný z:
<http://omed.com.pl/chondrocyty-wykorzystanie-w-ortopedii/>

Obrázek 20: *porphyromonas gingivalis* (Reyes, 2021), dostupný z:
[https://www.google.com/imgres?imgurl=https://els-jbs-prod-cdn.jbs.elsevierhealth.com/cms/attachment/6539b649-61c8-4123-bff0-78731505f2cb/fx1_lrg.jpg&imgrefurl=https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X\(21\)00012-3&tbnid=8xUkaJFNpi_hHM&vet=1&docid=-23-h2fNFB53OM&w=2486&h=1818&source=sh/x/im](https://www.google.com/imgres?imgurl=https://els-jbs-prod-cdn.jbs.elsevierhealth.com/cms/attachment/6539b649-61c8-4123-bff0-78731505f2cb/fx1_lrg.jpg&imgrefurl=https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X(21)00012-3&tbnid=8xUkaJFNpi_hHM&vet=1&docid=-23-h2fNFB53OM&w=2486&h=1818&source=sh/x/im)